ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BYETTA 5 microgramas solução injetável, em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose contém 5 microgramas (µg) de exenatido em 20 microlitros (µl), (0,25 mg de exenatido por ml).

Excipientes:
Cada dose contém 44 µg de metacresol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável), em caneta pré-cheia.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BYETTA está indicado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em combinação com:
- metformina
- sulfonilureias
- tiazolidinedionas
- metformina e uma sulfonilureia
- metformina e uma tiazolidinediona

em adultos que não atingiram um controlo adequado da glicemia nas doses máximas toleradas destas terapêuticas orais.

BYETTA está também indicado como terapêutica adjuvante à insulina basal com ou sem metformina e/ou pioglitazona em adultos que não atingiram um controlo adequado da glicemia com estes agentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A terapêutica com BYETTA deve ser iniciada com 5 µg de exenatido por dose administrada duas vezes por dia (BID) durante pelo menos um mês, de modo a melhorar a tolerabilidade. A dose de exenatido pode então ser aumentada para 10 µg duas vezes por dia de modo a melhorar ainda mais o controlo da glicemia. Não se recomendam doses superiores a 10 µg duas vezes por dia.

BYETTA está disponível em canetas pré-cheias contendo uma dose de 5 µg ou de 10 µg de exenatido.

BYETTA pode ser administrado em qualquer altura dentro do período de 60 minutos anteriores à refeição da manhã e à refeição da noite (ou às duas principais refeições do dia, com pelo menos 6 horas de intervalo). BYETTA **não deve** ser administrado após uma refeição. No caso de falhar uma injeção, o tratamento deve ser continuado com a dose seguinte prevista.

BYETTA está recomendado para utilização em doentes com diabetes mellitus tipo 2 que já estejam a tomar metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona e/ou uma insulina basal. Pode continuar a utilizar BYETTA quando se adiciona uma insulina basal à terapêutica instituída. Quando se adiciona

BYETTA à terapêutica já instituída com metformina e/ou terapêutica com pioglitazona, pode continuar-se a dose atual de metformina e/ou pioglitazona, dado que não se prevê um aumento do risco de hipoglicemia, comparativamente à metformina ou à pioglitazona administradas isoladamente. Quando se adiciona BYETTA à terapêutica com sulfonilureia, deve considerar-se uma redução da dose de sulfonilureia de modo a reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4). Quando BYETTA é utilizado em combinação com insulina basal, a dose de insulina basal deve ser avaliada. Em doentes com risco acrescido de hipoglicemia, deve considerar-se redução da dose de insulina basal (ver secção 4.8).

A dose de BYETTA não precisa ser ajustada diariamente dependendo da automonitorização da glicemia. Contudo, pode vir a ser necessário efetuar a automonitorização de glucose no sangue de modo a ajustar a dose de sulfonilureias ou a dose de insulina basal.

Populações especiais

Idosos

BYETTA deve ser utilizado com precaução e deve prosseguir-se o aumento gradual de dose de 5 µg para 10 µg de forma conservadora em doentes com idade > 70 anos. A experiência clínica em doentes com idade > 75 anos é muito limitada.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min), o aumento gradual da dose de 5 µg para 10 µg deve ser efetuado de forma conservadora (ver secção 5.2).

Não se recomenda a utilização de BYETTA em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e efetividade do exenatido em doentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.2).

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Cada dose deve ser administrada por injeção subcutânea, na coxa, abdómen ou parte superior do braço.

BYETTA e insulina basal têm que ser administradas em duas injeções separadas.

Para instruções de utilização da caneta, ver secção 6.6 e as instruções incluídas no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

BYETTA não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento de cetoacidose diabética.

BYETTA não pode ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

Compromisso renal
Nos doentes com doença renal terminal a fazer diálise, doses únicas de BYETTA 5 µg aumentaram a frequência e a gravidade das reações adversas gastrointestinais. BYETTA não está recomendado em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

A experiência clínica em doentes com compromisso renal moderado é muito limitada (ver secção 4.2).

Têm ocorrido notificações espontâneas raras de acontecimentos de alterações da função renal, incluindo aumento da creatinina sérica, compromisso renal, agravamento da insuficiência renal crónica e insuficiência renal aguda, algumas vezes necessitando de hemodiálise. Alguns destes acontecimentos ocorreram em doentes que tiveram acontecimentos que podem afetar a hidratação, incluindo náuseas, vómitos e/ou diarreia e/ou a receber medicamentos conhecidos por afetarem o estado da função renal/hidratação. Os medicamentos concomitantes incluíam inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina-II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e diuréticos. Observou-se a reversibilidade da alteração da função renal com tratamento de suporte e interrupção dos medicamentos potencialmente causadores, incluindo BYETTA.

Doença gastrointestinal grave
BYETTA não tem sido estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. A sua utilização está habitualmente associada a reações adversas gastrointestinais, incluindo náuseas, vómitos e diarreia. Assim, não se recomenda o uso de BYETTA em doentes com doença gastrointestinal grave.

Pancreatite aguda
A utilização de agonistas dos recetores do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Têm ocorrido notificações espontâneas raras de acontecimentos de pancreatite aguda com BYETTA. Observou-se a resolução da pancreatite com tratamento de suporte, mas foram notificados casos muito raros de pancreatite necrosante ou hemorrágica e/ou morte. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, BYETTA deve ser interrompido; caso se confirme pancreatite aguda, BYETTA não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

Medicamentos concomitantes
O efeito de BYETTA ao reduzir o esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e a percentagem de absorção de medicamentos administrados por via oral. BYETTA deve ser utilizado com precaução em doentes a receberem medicamentos orais que necessitem de uma rápida absorção gastrointestinal e medicamentos com intervalo terapêutico estreito. Na secção 4.5 são fornecidas recomendações específicas relativas à ingestão deste tipo de medicamentos relativamente ao BYETTA.

A utilização concomitante de BYETTA com derivados da D-fenilalanina (meglitinidas), inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da dipeptidil peptidase-4 ou outros agonistas dos recetores GLP-1, não foi estudada e não pode ser recomendada.

Doentes com Índice de Massa Corporal (IMC) ≤ 25
A experiência em doentes com IMC ≤ 25 é limitada.

Perda de peso rápida
Tem sido observada diminuição de peso superior a 1,5 kg por semana em aproximadamente 5% dos doentes tratados em ensaios clínicos com exenatido. Esta taxa de perda de peso pode ter consequências prejudiciais, p.ex litíase biliar.

Hipoglicemia
Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma sulfonilureia, a incidência da hipoglicemia foi

superior à do placebo em combinação com uma sulfonilureia. Nos estudos clínicos, doentes com compromisso renal moderado a tomarem uma combinação de sulfonilureia, sofreram uma incidência aumentada de hipoglicemia comparativamente aos doentes com função renal normal. De modo a reduzir o risco de hipoglicemia associado ao uso de uma sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose da sulfonilureia.

Excipientes
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio por dose, i.e. é basicamente "livre de sódio".

Este medicamento contém metacresol, o qual pode provocar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O efeito de BYETTA na redução do esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e percentagem de absorção dos medicamentos administrados por via oral. Doentes a tomarem medicamentos com intervalo terapêutico estreito ou medicamentos que requerem uma cuidadosa monitorização clínica, devem ser seguidos com atenção. Estes medicamentos devem ser tomados duma maneira padronizada relativamente à injeção de BYETTA. Se este tipo de medicamentos tiver de ser administrado com alimentos, os doentes devem ser avisados, para, se possível, os tomarem com uma refeição na qual BYETTA não seja administrado.

Para os medicamentos orais que são particularmente dependentes de concentrações iniciais para terem eficácia, como os antibióticos, os doentes devem ser avisados para tomarem esses medicamentos pelo menos 1 hora antes da administração de BYETTA.

Formulações gastrorresistentes contendo substâncias sensíveis à degradação no estômago, tais como inibidores da bomba de protões, devem ser tomadas pelo menos 1 hora antes ou mais de 4 horas após a administração de BYETTA.

Digoxina, lisinopril e varfarina
Observou-se um atraso na t_{max} de cerca de 2 horas quando se administraram digoxina, lisinopril ou varfarina, 30 minutos após o exenatido. Não se observaram efeitos clínicos significativos na C_{max} ou na AUC. No entanto, desde a comercialização, tem sido notificado um aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) durante o uso concomitante de varfarina e de BYETTA. Deve monitorizar-se cuidadosamente o INR durante o início e o aumento da dose da terapêutica com BYETTA em doentes a tomarem varfarina e/ou derivados do cumarol (ver secção 4.8).

Metformina ou sulfonilureias
Não se espera que BYETTA tenha efeitos clínicos significativos na farmacocinética da metformina ou das sulfonilureias. Assim sendo, não são necessárias quaisquer restrições no tempo de administração destes medicamentos em relação à injeção de BYETTA.

Paracetamol
O paracetamol foi utilizado como medicamento modelo para avaliar o efeito do exenatido no esvaziamento gástrico. Quando se administraram 1.000 mg de paracetamol com 10 µg de BYETTA (0 h) e 1 h, 2 h e 4 h após a administração de BYETTA, as AUCs do paracetamol diminuíram em cerca de 21%, 23%, 24% e 14%, respetivamente; a C_{max} diminuiu em cerca de 37%, 56%, 54% e 41%, respetivamente; a t_{max} aumentou de 0,6 h no período de controlo para 0,9 h; 4,2 h; 3,3 h e 1,6 h, respetivamente. A AUC do paracetamol, a C_{max} e a t_{max} não foram significativamente alteradas quando o paracetamol foi tomado 1 hora antes da administração de BYETTA. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário ajustar a dose de paracetamol.

Inibidores da Coenzima A Hidroxi Metil Glutaril reductase (HMG-CoA)
A AUC e a C_{max} da lovastatina diminuíram aproximadamente 40% e 28%, respetivamente e a t_{max} foi atrasada cerca de 4 h quando se administrou BYETTA (10 µg duas vezes por dia) concomitantemente com uma dose única de lovastatina (40 mg) comparativamente com lovastatina administrada isoladamente. Nos estudos clínicos de 30 semanas controlados com placebo, o uso concomitante de

BYETTA e de inibidores da HMG-CoA reductase, não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos (ver secção 5.1). Embora não seja necessário um ajuste pré-determinado da dose, deve-se estar atento a possíveis alterações nos valores do LDL-C ou do colesterol total. Os perfis lipídicos devem ser monitorizados regularmente.

Etinilestradiol e levonorgestrel
A administração de um contracetivo oral em associação (30 µg de etinilestradiol com 150 µg de levonorgestrel) uma hora antes de BYETTA (10 µg BID) não alterou a AUC, a C_{max} ou a C_{min} quer do etinilestradiol quer do levonorgestrel. A administração do contracetivo oral 30 minutos após BYETTA não afetou a AUC, mas resultou numa redução da C_{max} do etinilestradiol em cerca de 45%, numa redução da C_{max} do levonorgestrel em cerca de 27 a 41% e num atraso da t_{max} em cerca de 2-4 horas devido ao retardamento do esvaziamento gástrico. A redução na C_{max} tem pouco significado clínico e não requer um ajuste da dose dos contracetivos orais.

População pediátrica
Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
Se uma doente quiser engravidar ou ficar grávida, o tratamento com BYETTA deve ser interrompido.

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de BYETTA em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Não deve utilizar-se BYETTA durante a gravidez e recomenda-se o uso de insulina.

Amamentação
Desconhece-se se o exenatido é excretado no leite das mulheres a amamentar. BYETTA não deve ser utilizado se estiver a amamentar.

Fertilidade
Não foram realizados estudos de fertilidade no ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se administra BYETTA em combinação com sulfonilureias ou uma insulina basal, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentes estiveram principalmente relacionadas com o aparelho gastrointestinal (náuseas, vómitos e diarreia). A reação adversa isolada mais frequentemente notificada foi náusea, que esteve associada ao início do tratamento e que diminuiu com o tempo. Os doentes podem ter hipoglicemia quando BYETTA é utilizado com uma sulfonilureia. A maioria das reações adversas associadas a BYETTA foram de intensidade ligeira a moderada.

Pancreatite aguda e insuficiência renal aguda têm sido raramente notificadas desde que o exenatido duas vezes ao dia foi comercializado (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas
Na Tabela 1 estão indicadas as reações adversas notificadas nos estudos de Fase 3. A tabela apresenta reações adversas que ocorreram com uma incidência ≥ 5% e mais frequentemente em doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo. A tabela inclui ainda reações

adversas que ocorreram com uma incidência ≥ 1% e com uma incidência estatisticamente e significativamente mais elevada e/ou ≥ 2X entre os doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo.

As reações são indicadas a seguir de acordo com a base de dados *MedDRA* por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis), incluindo notificações isoladas.

Tabela 1: Reações adversas notificadas em estudos controlados de fase 3 de longo prazo[1] e reações adversas espontâneas[3]

Classes de sistemas de órgãos/ termos de reações adversas	**Frequência da ocorrência**					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário						
Reações anafiláticas					X[3]	
Doenças do metabolismo e da nutrição						
Hipoglicemia (com metformina e uma sulfonilureia)[2]	X[1]					
Hipoglicemia (com uma sulfonilureia)	X[1]					
Diminuição do apetite		X[1]				
Desidratação, geralmente associada a náuseas, vómitos e/ou diarreia.				X[3]		
Doenças do sistema nervoso						
Cefaleias[2]		X[1]				
Tonturas		X[1]				
Disgeusia			X[3]			
Sonolência				X[3]		

Doenças gastrointestinais						
Obstrução intestinal				X[4]		
Náuseas	X[1]					
Vómitos	X[1]					
Diarreia	X[1]					
Dispepsia		X[1]				
Dor abdominal		X[1]				
Esofagite de refluxo		X[1]				
Distensão abdominal		X[1]				
Pancreatite aguda				X[3]		
Erutação			X[3]			
Obstipação			X[3]			
Flatulência			X[3]			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos						
Hiperhidrose[2]		X[1]				
Alopécia				X[3]		
Erupção cutânea macular e papular				X[3]		
Prurido e/ou urticária				X[3]		
Edema angioneurótico				X[3]		
Doenças renais e urinárias						
Função renal alterada, incluindo insuficiência renal aguda, agravamento da insuficiência renal crónica, compromisso renal, aumento da creatinina sérica				X[3]		
Perturbações gerais e alterações no local de administração						
Sentir-se agitado		X[1]				
Astenia[2]		X[1]				
Reações no local da injeção		X[1,3]				
Exames complementares de diagnóstico						
Peso diminuído		X[1]				
Aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) com a administração concomitante de varfarina, algumas notificações associadas a hemorragia						X

[1] Dados dos estudos de Fase 3 controlados com comparador *versus* placebo, insulina glargina ou 30% de insulina aspártico solúvel/ 70% de insulina aspártico protamina cristalina (insulina aspártico

bifásica) nos quais os doentes também receberam metformina, tiazolidinedionas ou sulfonilureia em adição a BYETTA ou ao comparador.
(N=1.788 doentes tratados ou que se esperam tratar (ITT) com BYETTA). Os dados de um estudo de 30 semanas que comparou BYETTA com insulina lispro quando adicionados à terapêutica inicial de insulina (insulina glargina) não foram incluídos.

[2] Em estudos controlados tendo insulina por comparador, nos quais a metformina e uma sulfonilureia foram os medicamentos concomitantes, a incidência destas reações adversas foi similar nos doentes tratados com insulina e nos doentes tratados com BYETTA.

[3] Notificações pós-comercialização

[4] Taxa baseada na base de dados dos ensaios clínicos com BYETTA n=5.227 (incluindo todos os estudos completos de eficácia e segurança de longa duração)

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma terapêutica de insulina basal, a incidência e tipos de outros acontecimentos adversos observados, foram semelhantes aos observados nos ensaios clínicos controlados com exenatido em monoterapia, com metformina e/ou sulfonilureia ou com tiazolidinediona, com ou sem metformina.

Descrição das reações adversas selecionadas
Hipoglicemia
Nos estudos de doentes tratados com BYETTA e uma sulfonilureia (com ou sem metformina), a incidência da hipoglicemia aumentou comparativamente com a do placebo (23,5% e 25,2% *versus* 12,6% e 3,3%) e pareceu estar dependente das doses de BYETTA e de sulfonilureia.

Não se verificaram diferenças clinicamente significativas na incidência ou gravidade da hipoglicemia com exenatido, comparativamente ao placebo, em combinação com uma tiazolidinediona, com ou sem metformina. Foi notificada hipoglicemia em 11% e 7% dos doentes tratados com exenatido e placebo, respetivamente.

A maioria dos episódios de hipoglicemia foram ligeiros a moderados em intensidade e resolveram-se com a administração oral de hidratos de carbono.

Num estudo clínico de 30 semanas, quando BYETTA ou placebo foram adicionados à terapêutica já existente com insulina basal (insulina glargina), a dose de insulina basal foi diminuída em 20% em doentes com $HbA_{1c} \leq 8,0\%$, conforme o desenho do protocolo, de modo a minimizar o risco de hipoglicemia. Ambos os braços de tratamento foram titulados para atingirem níveis-alvo de glucose plasmática em jejum (ver secção 5.1). Não se verificaram diferenças clinicamente significativas na incidência de episódios de hipoglicemia no grupo tratado com BYETTA, comparativamente ao grupo tratado com placebo (25% e 29%, respetivamente). Não ocorreram episódios de hipoglicemia *major* no braço de BYETTA.

Num estudo de 30 semanas que comparou BYETTA com insulina lispro quando adicionados à terapêutica inicial de insulina (insulina glargina), a incidência de doentes com pelo menos um episódio *minor* de hipoglicemia foi de 29,5% e 41,7% respetivamente e a incidência de doentes com hipoglicemia *major* foi de 0,6% e 2,2% respetivamente.

Num estudo clínico de 24 semanas, em que foram adicionadas à terapêutica existente com BYETTA e metformina ou metformina mais tiazolidinediona, a suspensão de insulina lispro protamina ou a insulina glargina, a incidência de doentes com pelo menos um episódio *minor* de hipoglicemia foi de 18% e 9% respetivamente, e um doente notificou hipoglicemia *major*. Em doentes cuja terapêutica prévia também incluía uma sulfonilureia, a incidência de doentes com pelo menos um episódio *minor* de hipoglicemia foi de 48% e 54%, respetivamente, tendo um doente notificado hipoglicemia *major*.

Náuseas

A reação adversa mais frequentemente notificada foi náusea. Em doentes tratados com 5 µg ou 10 µg de BYETTA, geralmente 40-50% notificaram pelo menos um episódio de náuseas. Muitos dos episódios de náuseas foram ligeiros a moderados e ocorreram duma forma dependente da dose. Na maioria dos doentes que tiveram náuseas inicialmente, a frequência e gravidade diminuíram com a continuação da terapêutica.

Em estudos clínicos controlados de longa duração (16 semanas ou mais), a incidência da interrupção devido a reações adversas foi de 8% nos doentes tratados com BYETTA, 3% nos doentes tratados com placebo e 1% nos doentes tratados com insulina. Nos doentes tratados com BYETTA, os acontecimentos adversos que mais frequentemente levaram à interrupção foram náuseas (4% dos doentes) e vómitos (1%). Nos doentes tratados com placebo ou doentes tratados com insulina, < 1% interromperam devido a náuseas ou vómitos.

Nos estudos abertos de extensão, às 82 semanas, os doentes tratados com BYETTA tiveram tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos observados nos estudos controlados.

Reações no local de administração
Foram notificadas reações no local de administração em aproximadamente 5,1% dos indivíduos a receberem BYETTA nos estudos controlados de longa duração (16 semanas ou mais). Estas reações foram geralmente ligeiras e habitualmente não levaram à interrupção do tratamento com BYETTA.

Imunogenicidade
Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos proteicos e peptídicos, os doentes podem desenvolver anticorpos antiexenatido após o tratamento com BYETTA. Na maioria dos doentes que desenvolveram anticorpos, os títulos de anticorpos diminuíram com o tempo e permaneceram baixos durante as 82 semanas.

Duma maneira geral a percentagem de doentes com anticorpos positivos foi consistente através dos estudos clínicos. Os doentes que desenvolvem anticorpos para o exenatido tendem a ter mais reações no local da injeção (por exemplo, exantema e prurido) mas pelo contrário, apresentaram intervalos e tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos doentes que não tiveram anticorpos antiexenatido. Nos três estudos clínicos controlados com placebo (n=963) 38% dos doentes tiveram uma titulação baixa de anticorpos antiexenatido às 30 semanas. Para este grupo, o nível de controlo de glicemia (HbA_{1c}) foi geralmente comparável ao observado nos que não tiveram titulação de anticorpos. Adicionalmente 6% dos doentes tiveram uma titulação maior de anticorpos às 30 semanas. Cerca de metade destes 6% (3% do total de doentes que tomaram BYETTA nos estudos controlados), não tiveram resposta glicémica aparente ao BYETTA. Em três estudos controlados com insulina como comparador (n=790), nos doentes tratados com BYETTA observou-se eficácia e acontecimentos adversos comparáveis independentemente da titulação de anticorpos.

Num estudo não controlado de longa duração, a análise de espécimes de anticorpos positivos não revelou reação cruzada significativa com péptidos endógenos similares (glucagon ou GLP-1).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os sinais e sintomas da sobredosagem podem incluir náuseas, vómitos graves e rápida diminuição das concentrações de glucose no sangue. No caso de sobredosagem, tratamento de suporte adequado (se possível administrado por via parentérica) deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, outros medicamentos hipoglicemiantes, excluindo as insulinas, código ATC: A10BX04.

Mecanismo de ação
O exenatido é um agonista dos recetores do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) apresentando várias ações anti-hiperglicemiantes desse mesmo peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1). A sequência aminoácida do exenatido é parcialmente idêntica à do GLP-1 humano.
In vitro, o exenatido demonstrou ligar-se e ativar o recetor humano conhecido GLP-1, o seu mecanismo de ação é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares.

Numa base dependente da glucose, o exenatido aumenta a secreção de insulina das células pancreáticas beta. À medida que as concentrações de glucose diminuem, a secreção de insulina abranda. Quando o exenatido é administrado em combinação só com metformina, não se observa uma maior incidência de hipoglicemia relativamente à do placebo em combinação com metformina, o que pode ser devido a este mecanismo insulinotrópico dependente da glucose (ver secção 4.4).

O exenatido suprime a secreção de glucagon, que se sabe ser inapropriadamente elevada na diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon levam a uma diminuição da produção de glucose hepática. Contudo, o exenatido não compromete a resposta normal de glucagon nem outras respostas hormonais à hipoglicemia.

O exenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo deste modo a taxa circulante de glucose derivada das refeições.

Efeitos farmacodinâmicos
Nos doentes com diabetes tipo 2, BYETTA melhora o controlo da glicemia através dos efeitos imediatos e sustentados da diminuição das concentrações da glucose pós-prandial e da glucose em jejum.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos de BYETTA com metformina, uma sulfonilureia ou ambas como terapêutica prévia

Os estudos clínicos incluíram 3.945 indivíduos (2.997 tratados com exenatido), 56% homens e 44% mulheres, 319 indivíduos (230 tratados com exenatido), com ≥ 70 anos de idade e 34 indivíduos (27 tratados com exenatido) com ≥ 75 anos de idade.

BYETTA reduziu a HbA_{1c} e o peso corporal nos doentes tratados durante 30 semanas em três estudos controlados com placebo, quer o BYETTA tivesse sido adicionado à metformina, à sulfonilureia ou à combinação de ambos.

Estas reduções da HbA_{1c} observaram-se geralmente 12 semanas após o início do tratamento. Ver a Tabela 2. A redução da HbA_{1c} foi contínua e a perda de peso continuou durante pelo menos 82 semanas no grupo de doentes a fazerem 10 µg duas vezes por dia que completaram tanto os estudos controlados com placebo como as extensões não controladas do estudo (n=137).

Tabela 2: Resultados combinados dos estudos de 30 semanas controlados com placebo (doentes propostos para tratamento).

	Placebo	BYETTA 5 µg Duas vezes por dia	BYETTA 10 µg Duas vezes por dia
N	483	480	483
HbA_{1c} no início do estudo (%)	8,48	8,42	8,45
Alteração da HbA_{1c} (%) desde o início do estudo	0,08	-0,59	-0,89
Percentagem de doentes (%) que atingiram HbA_{1c} ≤ 7%	7,9	25,3	33,6
Percentagem de doentes (%) que atingiram HbA_{1c} ≤7% (doentes que completaram os estudos)	10,0	29,6	38,5
Peso (kg) no início do estudo	99,26	97,10	98,11
Alteração de peso (kg) desde o início do estudo	-0,65	-1,41	-1,91

Em estudos com insulina como comparador, BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 10 µg duas vezes por dia) em combinação com metformina e sulfonilureia melhorou significativamente (estatística e clinicamente) o controlo de glicemia tal como medido pela diminuição da HbA_{1c}. O efeito deste tratamento foi comparável ao da insulina glargina num estudo de 26 semanas (dose média de insulina 24,9 UI/dia, intervalo entre 4-95 UI/dia, no final do estudo) e insulina aspártico bifásica num estudo de 52 semanas (dose média de insulina 24,4 UI/dia, intervalo entre 3-78 UI/dia, no final do estudo). BYETTA diminuiu a HbA_{1c} de 8,21 (n=228) e 8,6% (n=222) em 1,13 e 1,01% enquanto a insulina glargina baixou de 8,24 (n=227) em 1,10% e a insulina aspártico bifásica de 8,67 (n=224) em 0,86%. Num estudo de 26 semanas atingiu-se com BYETTA uma perda de peso de 2,3 kg (2,6%) e uma perda de 2,5 kg (2,7%) num estudo de 52 semanas onde o tratamento com insulina foi associado ao aumento de peso. As diferenças de tratamento (BYETTA menos comparador) foram -4,1 kg no estudo de 26 semanas e -5,4 kg no estudo de 52 semanas. Escalas de 7 pontos de automonitorização da glucose no sangue (antes e depois das refeições e às 3h00), mostraram valores da glucose significativamente reduzidos comparativamente com os da insulina em períodos pós-prandiais após a administração de BYETTA. As concentrações da glucose pré-prandial foram geralmente mais baixas em doentes a tomar insulina comparativamente com doentes a tomar BYETTA. Os valores médios diários de glucose no sangue foram similares entre BYETTA e insulina. Nestes estudos a incidência de hipoglicemia foi similar para o tratamento com BYETTA e insulina.

Estudos de BYETTA com metformina, uma tiazolidinediona ou ambas como terapêutica prévia

Foram realizados dois estudos clínicos controlados com placebo: um com 16 e outro com 26 semanas de duração, com 121 e 111 doentes tratados com BYETTA e 112 e 54 doentes tratados com placebo, respetivamente, adicionados à terapêutica já existente com tiazolidinediona, com ou sem metformina. Dos doentes tratados com BYETTA, 12% foram tratados com uma tiazolidinediona e BYETTA e 82% foram tratados com uma tiazolidinediona, metformina e BYETTA. BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas seguido de 10 µg duas vezes por dia) esteve associado a reduções estatisticamente significativas da HbA_{1c} basal comparativamente ao placebo (-0,7% *versus* +0,1%), bem como a reduções significativas no peso corporal (-1,5 *versus* 0 kg) no estudo clínico de 16 semanas. O estudo clínico de 26 semanas revelou resultados semelhantes com reduções estatisticamente significativas da

HbA_{1c} basal, comparativamente com placebo (-0,8% *versus* -0,1%). Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento em termos de alteração do peso corporal, no final do estudo clínico, comparativamente aos valores basais (-1,4 *versus* -0,8 kg).

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma tiazolidinediona, a incidência de hipoglicemia foi similar à do placebo em combinação com uma tiazolidinediona. A experiência em doentes > 65 anos e em doentes com função renal diminuída é limitada. A incidência e tipo de outros acontecimentos adversos observados, foram semelhantes aos observados nos estudos clínicos controlados de 30 semanas com uma sulfonilureia, metformina ou ambas.

Estudos clínicos de BYETTA em combinação com insulina basal

Num estudo clínico de 30 semanas, foi adicionado BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 10 µg duas vezes por dia) ou foi adicionado um placebo à insulina glargina (com ou sem metformina, pioglitazona ou ambas). Durante o estudo clínico, a insulina glargina foi titulada em ambos os braços de tratamento, utilizando um algoritmo, refletindo a prática clínica atual, para um objetivo terapêutico de glucose no plasma em jejum de aproximadamente 5,6 mmol/l). A idade média dos participantes foi 59 anos de idade e a duração média da diabetes foi de 12,3 anos.

No final do estudo clínico, BYETTA (n=137) demonstrou uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e no peso corporal comparativamente ao placebo (n=122). BYETTA reduziu a HbA_{1c} em 1,7%, a partir de valores basais de 8,3%, enquanto o placebo reduziu a HbA_{1c} em 1,0% a partir de valores basais de 8,5%. A proporção de doentes que atingiram valores de $HbA_{1c} < 7\%$ e $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ foi de 56% e de 42% com BYETTA e de 29% e de 13% com placebo. Observou-se uma perda de peso de 1,8 kg a partir de um peso basal de 95 kg com BYETTA, enquanto que, com placebo, se observou um aumento de peso de 1,0 kg a partir de um peso basal de 94 kg.

No braço de tratamento com BYETTA a dose de insulina aumentou em cerca de 13 unidades/dia, comparativamente a um aumento de 20 unidades/dia no braço de tratamento com placebo. BYETTA reduziu a glucose sérica em jejum em 1,3 mmol/l, tendo a redução sido de 0,9 mmo/l com placebo. No braço de BYETTA, em comparação com o de placebo, houve reduções significativamente maiores da hiperglicemia pós-prandial na refeição da manhã (-2,0 *versus* -0,2 mmol/l) e na refeição da noite (-1,6 *versus* +0,1 mmol/l); não se verificaram diferenças entre os tratamentos na refeição do meio do dia.

Num estudo clínico de 24 semanas, em que foram adicionados à terapêutica existente com BYETTA e metformina, metformina e sulfonilureia ou metformina e pioglitazona, a suspensão de insulina lispro protamina ou a insulina glargina, a HbA_{1c} diminuiu em cerca de 1,2% (n=170) e em 1,4% (n=167) respetivamente, a partir de valores basais de 8,2%. Observou-se um aumento de peso de 0,2 kg em doentes tratados com a suspensão de insulina lispro protamina e de 0,6 kg em doentes tratados com insulina glargina, a partir de valores basais de 102 kg e 103 kg, respetivamente.

Num estudo de 30 semanas de não-inferioridade, aberto e controlado com substância ativa, foi avaliada a segurança e a eficácia de BYETTA (n=315) *versus* insulina lispro titulada três vezes ao dia (n=312) sobre uma base inicial otimizada de insulina glargina e metformina em doentes com diabetes tipo 2.

Após uma fase de otimização da insulina inicial (BIO), os doentes com $HbA_{1c} > 7,0\%$ foram aleatorizados para adicionar BYETTA ou insulina lispro ao seu regime pré-existente de insulina glargina e metformina. Em ambos os grupos de tratamento, os indivíduos continuaram a titular as suas doses de insulina glargina utilizando um algoritmo que reflete a prática clínica habitual.

Inicialmente todos os doentes atribuídos a BYETTA receberam 5 µg BID durante quatro semanas. Após as quatro semanas, a sua dose foi aumentada para 10 µg BID. Os doentes no grupo de tratamento de BYETTA com $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ no final da fase BIO diminuíram a sua dose de insulina glargina em pelo menos 10%.

O BYETTA reduziu a HbA_{1c} em 1,1% desde o valor inicial de 8,3% e a insulina lispro reduziu a

HbA_{1c} em 1,1% desde o valor inicial de 8,2% e foi demonstrada não-inferioridade de BYETTA em relação à lispro titulada. A proporção de doentes que atingiram HbA_{1c} < 7% foi de 47,9% para BYETTA e 42,8% para insulina lispro. Uma perda de peso de 2,6 kg desde o valor inicial de 89,9 kg foi observada com BYETTA enquanto que um aumento de peso de 1,9 kg desde o valor inicial de 89,3 kg foi observado com a insulina lispro.

Lípidos em jejum
BYETTA não apresentou acontecimentos adversos nos parâmetros lipídicos. Observou-se uma tendência de diminuição nos triglicéridos com perda de peso.

Função das células beta
Estudos clínicos com BYETTA indicaram uma melhoria na função das células beta, utilizando medidas tais como o modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA-B) e o intervalo de pró-insulina para insulina. Um estudo farmacodinâmico em doentes com diabetes tipo 2 (n=13) demonstrou uma restauração da primeira fase da secreção de insulina e melhorou a segunda fase de secreção de insulina na resposta a um *bólus* de glucose intravenosa.

Peso corporal
Nos doentes tratados com BYETTA observou-se uma redução no peso corporal, independentemente da ocorrência de náuseas embora a redução fosse maior no grupo com náuseas (redução média 2,4 kg *versus* 1,7 kg) nos estudos controlados de longo prazo até 52 semanas.

A administração de exenatido demonstrou reduzir a ingestão de alimentos, devido a uma diminuição do apetite e de um aumento da saciedade.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com BYETTA em um ou mais subgrupos de população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração subcutânea a doentes com diabetes tipo 2, o exenatido atingiu o pico médio de concentração plasmática em 2 horas. O pico de concentração máximo do exenatido (C_{max}) foi 211 pg/ml e a área geral média abaixo da curva (AUC_{0-inf}) foi 1036 pg·h/ml após administração subcutânea de uma dose de 10 µg de exenatido. A exposição ao exenatido aumenta proporcionalmente para lá da margem de dose terapêutica de 5 µg para 10 µg. Uma exposição similar é atingida com a administração subcutânea de exenatido no abdómen, coxa ou braço.

Distribuição
O volume de distribuição médio aparente do exenatido após administração subcutânea de uma dose única de exenatido é 28 l.

Biotransformação e eliminação
Estudos não clínicos demonstraram que o exenatido é predominantemente eliminado pela filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. Em estudos clínicos a depuração média aparente do exenatido é 9 l/h e a semivida média final de 2,4 h. Estas características farmacocinéticas do exenatido são independentes da dose.

Populações especiais
Doentes com compromisso renal
Nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) ou moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min), a depuração da creatinina foi ligeiramente reduzida comparativamente com a depuração em indivíduos com função renal normal (13% de redução no compromisso renal ligeiro e 36% de redução no compromisso renal moderado). A depuração da creatinina foi significativamente reduzida, em cerca de 84%, nos doentes com doença renal em fase

terminal a fazer diálise (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático
Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático. Exenatido é excretado principalmente pelos rins, por isso não se espera que a disfunção hepática afete as concentrações de exenatido no sangue.

Raça e Género
O género e a raça não têm relevância clínica na farmacocinética do exenatido.

Idosos
Os dados controlados de longo prazo nos idosos são limitados, mas não sugerem alterações relevantes na exposição do exenatido com o aumento da idade até cerca de 75 anos. Num estudo de farmacocinética em doentes com diabetes tipo 2, a administração de exenatido (10 µg) resultou num aumento médio da AUC do exenatido em cerca de 36% em 15 indivíduos idosos com idades compreendidas entre os 75 e os 85 anos comparados com 15 indivíduos com idade compreendida entre os 45 e os 65 anos de idade, provavelmente devido à redução da função renal no grupo mais idoso (ver secção 4.2).

População pediátrica
Num estudo de farmacocinética de dose única, com 13 doentes com diabetes tipo 2 e idades entre os 12 e os 16 anos, a administração de exenatido (5 µg) resultou numa AUC média ligeiramente inferior (16% mais baixa) e C_{max} (25% mais baixa) comparando com os valores observados em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Em ratos fêmea, aos quais se administrou exenatido durante 2 anos, observou-se um aumento da incidência de adenomas benignos de células-C da tiroide na dose mais elevada, 250 µg/kg/dia, uma dose que produziu uma exposição de exenatido no plasma 130 vezes a exposição clínica em seres humanos. Esta incidência não foi estatisticamente significativa quando ajustada à sobrevivência. Não houve resposta tumorogenica em ratos machos ou em ratinhos de ambos os sexos.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos no que diz respeito à fertilidade ou à gravidez. Doses elevadas de exenatido durante metade da gestação provocaram efeitos no esqueleto e reduziram o crescimento fetal nos ratinhos e nos coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido nos ratinhos expostos a doses elevadas durante a última fase da gestação e aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Metacresol
Manitol
Ácido acético glacial
Acetato de sódio tri-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.
Prazo de validade após a primeira utilização da caneta: 30 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Após utilização
Não conservar acima de 25°C.

A caneta não deve ser guardada com a agulha enroscada.
Reponha a tampa na caneta de modo a proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartuchos de vidro tipo I, com êmbolo de borracha (bromobutilo), discos de borracha e selos de alumínio. Cada cartucho é selado numa caneta injetora descartável (caneta).

Cada caneta pré-cheia contém 60 doses de solução com conservante estéril (aproximadamente 1,2 ml).

Embalagens de 1 e de 3 canetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para administração não estão incluídas.

As agulhas *Becton, Dickinson and Company* são indicadas para utilizar com a caneta BYETTA.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Após cada injeção, os doentes devem ser ensinados a deitar as agulhas fora.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização
BYETTA é para ser utilizado apenas por uma pessoa.
As instruções de utilização da caneta incluídas com o folheto informativo devem ser seguidas com cuidado.
A caneta é guardada sem agulha.

BYETTA não deve ser utilizado se aparecerem partículas em suspensão ou se a solução estiver turva e/ou colorida.

BYETTA que tenha sido congelado não pode ser utilizado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/362/001-2

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2006
Data da última renovação: 20 de novembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

1. NOME DO MEDICAMENTO

BYETTA 10 microgramas solução injetável, em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose contém 10 microgramas (µg) de exenatido em 40 microlitros (µl), (0,25 mg de exenatido por ml).

Excipientes:
Cada dose contém 88 µg de metacresol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável), em caneta pré-cheia.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BYETTA está indicado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em combinação com:
- metformina
- sulfonilureias
- tiazolidinedionas
- metformina e uma sulfonilureia
- metformina e uma tiazolidinediona

em adultos que não atingiram um controlo adequado da glicemia nas doses máximas toleradas destas terapêuticas orais.

BYETTA está também indicado como terapêutica adjuvante à insulina basal com ou sem metformina e/ou pioglitazona em adultos que não atingiram um controlo adequado da glicemia com estes agentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A terapêutica com BYETTA deve ser iniciada com 5 µg de exenatido por dose administrada duas vezes por dia (BID) durante pelo menos um mês, de modo a melhorar a tolerabilidade. A dose de exenatido pode então ser aumentada para 10 µg duas vezes por dia de modo a melhorar ainda mais o controlo da glicemia. Não se recomendam doses superiores a 10 µg duas vezes por dia.

BYETTA está disponível em canetas pré-cheias contendo uma dose de 5 µg ou de 10 µg de exenatido.

BYETTA pode ser administrado em qualquer altura dentro do período de 60 minutos anterior à refeição da manhã e à refeição da noite (ou às duas principais refeições do dia, com pelo menos 6 horas de intervalo). BYETTA não deve ser administrado após uma refeição. No caso de falhar uma injeção, o tratamento deve ser continuado com a dose seguinte prevista.

BYETTA está recomendado para utilização em doentes com diabetes mellitus tipo 2 que já estejam a tomar metformina, uma sulfonilureia, pioglitazona e/ou uma insulina basal. Pode continuar a utilizar BYETTA quando se adiciona uma insulina basal à terapêutica instituída. Quando se adiciona

BYETTA à terapêutica já instituída com metformina e/ou terapêutica com pioglitazona, pode continuar-se a dose atual de metformina e/ou pioglitazona, dado que não se prevê um aumento do risco de hipoglicemia, comparativamente à metformina ou à pioglitazona, administradas isoladamente. Quando se adiciona BYETTA à terapêutica com sulfonilureia, deve considerar-se uma redução da dose de sulfonilureia de modo a reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4). Quando BYETTA é utilizado em combinação com insulina basal, a dose de insulina basal deve ser avaliada. Em doentes com risco acrescido de hipoglicemia, deve considerar-se redução da dose de insulina basal (ver secção 4.8).

A dose de BYETTA não precisa ser ajustada diariamente dependendo da automonitorização da glicemia. Contudo, pode vir a ser necessário efetuar a automonitorização de glucose no sangue de modo a ajustar a dose de sulfonilureias ou a dose de insulina basal.

Populações especiais
Idosos
BYETTA deve ser utilizado com precaução e deve prosseguir-se o aumento gradual de dose de 5 µg para 10 µg de forma conservadora em doentes com idade > 70 anos. A experiência clínica em doentes com idade > 75 anos é muito limitada.

Doentes com compromisso renal
Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50-80 ml/min).

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30-50 ml/min), o aumento gradual da dose de 5 µg para 10 µg deve ser efetuado de forma conservadora (ver secção 5.2).

Não se recomenda a utilização de BYETTA em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático
Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e efetividade do exenatido em doentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.2).

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração
Cada dose deve ser administrada por injeção subcutânea, na coxa, abdómen ou parte superior do braço.

BYETTA e insulina basal têm que ser administradas em duas injeções separadas.

Para instruções de utilização da caneta, ver secção 6.6 e as instruções incluídas no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

BYETTA não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento de cetoacidose diabética.

BYETTA não pode ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

Compromisso renal
Nos doentes com doença renal terminal a fazer diálise, doses únicas de BYETTA 5 µg aumentaram a frequência e a gravidade das reações adversas gastrointestinais. BYETTA não está recomendado em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

A experiência clínica em doentes com compromisso renal moderado é muito limitada (ver secção 4.2).

Têm ocorrido notificações espontâneas raras de acontecimentos de alterações da função renal, incluindo aumento da creatinina sérica, compromisso renal, agravamento da insuficiência renal crónica e insuficiência renal aguda, algumas vezes necessitando de hemodiálise. Alguns destes acontecimentos ocorreram em doentes que tiveram acontecimentos que podem afetar a hidratação, incluindo náuseas, vómitos e/ou diarreia e/ou a receber medicamentos conhecidos por afetarem o estado da função renal/hidratação. Os medicamentos concomitantes incluíam inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina-II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e diuréticos. Observou-se a reversibilidade da alteração da função renal com tratamento de suporte e interrupção dos medicamentos potencialmente causadores, incluindo BYETTA.

Doença gastrointestinal grave
BYETTA não tem sido estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. A sua utilização está habitualmente associada a reações adversas gastrointestinais, incluindo náuseas, vómitos e diarreia. Assim, não se recomenda o uso de BYETTA em doentes com doença gastrointestinal grave.

Pancreatite aguda
A utilização de agonistas dos recetores do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Têm ocorrido notificações espontâneas raras de acontecimentos de pancreatite aguda com BYETTA. Observou-se a resolução da pancreatite com tratamento de suporte, mas foram notificados casos muito raros de pancreatite necrosante ou hemorrágica e/ou morte. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, BYETTA deve ser interrompido; caso se confirme pancreatite aguda, BYETTA não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

Medicamentos concomitantes
O efeito de BYETTA ao reduzir o esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e a percentagem de absorção de medicamentos administrados por via oral. BYETTA deve ser utilizado com precaução em doentes a receberem medicamentos orais que necessitem de uma rápida absorção gastrointestinal e medicamentos com intervalo terapêutico estreito. Na secção 4.5 são fornecidas recomendações específicas relativas à ingestão deste tipo de medicamentos relativamente ao BYETTA.

A utilização concomitante de BYETTA com derivados da D-fenilalanina (meglitinidas), inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da dipeptidil peptidase-4 ou outros agonistas dos recetores GLP-1, não foi estudada e não pode ser recomendada.

Doentes com Índice de Massa Corporal (IMC) ≤ 25
A experiência em doentes com IMC ≤ 25 é limitada.

Perda de peso rápida
Tem sido observada diminuição de peso superior a 1,5 kg por semana em aproximadamente 5% dos doentes tratados em ensaios clínicos com exenatido. Esta taxa de perda de peso pode ter consequências prejudiciais, p.ex litíase biliar.

Hipoglicemia
Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma sulfonilureia, a incidência da hipoglicemia foi

superior à do placebo em combinação com uma sulfonilureia. Nos estudos clínicos, doentes com compromisso renal moderado a tomarem uma combinação de sulfonilureia, sofreram uma incidência aumentada de hipoglicemia comparativamente aos doentes com função renal normal. De modo a reduzir o risco de hipoglicemia associado ao uso de uma sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose da sulfonilureia.

Excipientes
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio por dose, i.e. é basicamente "livre de sódio".

Este medicamento contém metacresol, o qual pode provocar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O efeito de BYETTA na redução do esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e percentagem de absorção dos medicamentos administrados por via oral. Doentes a tomarem medicamentos com intervalo terapêutico estreito ou medicamentos que requerem uma cuidadosa monitorização clínica, devem ser seguidos com atenção. Estes medicamentos devem ser tomados duma maneira padronizada relativamente à injeção de BYETTA. Se este tipo de medicamentos tiver de ser administrado com alimentos, os doentes devem ser avisados para, se possível, os tomarem com uma refeição na qual BYETTA não seja administrado.

Para os medicamentos orais que são particularmente dependentes de concentrações iniciais para terem eficácia, como os antibióticos, os doentes devem ser avisados para tomarem esses medicamentos pelo menos 1 hora antes da administração de BYETTA.

Formulações gastrorresistentes contendo substâncias sensíveis à degradação no estômago, tais como inibidores da bomba de protões, devem ser tomadas pelo menos 1 hora antes ou mais de 4 horas após a administração de BYETTA.

Digoxina, lisinopril e varfarina
Observou-se um atraso na t_{max} de cerca de 2 horas quando se administraram digoxina, lisinopril ou varfarina, 30 minutos após o exenatido. Não se observaram efeitos clínicos significativos na C_{max} ou na AUC. No entanto, desde a comercialização, tem sido notificado um aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) durante o uso concomitante de varfarina e de BYETTA. Deve monitorizar-se cuidadosamente o INR durante o início e o aumento da dose da terapêutica com BYETTA em doentes a tomarem varfarina e/ou derivados do cumarol (ver secção 4.8).

Metformina ou sulfonilureias
Não se espera que BYETTA tenha efeitos clínicos significativos na farmacocinética da metformina ou das sulfonilureias. Assim sendo, não são necessárias quaisquer restrições no tempo de administração destes medicamentos em relação à injeção de BYETTA.

Paracetamol
O paracetamol foi utilizado como medicamento modelo para avaliar o efeito do exenatido no esvaziamento gástrico. Quando se administraram 1.000 mg de paracetamol com 10 µg de BYETTA (0 h) e 1 h, 2 h e 4 h após a administração de BYETTA, as AUCs do paracetamol diminuíram em cerca de 21%, 23%, 24% e 14%, respetivamente; a C_{max} diminuiu em cerca de 37%, 56%, 54% e 41%, respetivamente; a t_{max} aumentou de 0,6 h no período de controlo para 0,9 h; 4,2 h; 3,3 h e 1,6 h, respetivamente. A AUC do paracetamol, a C_{max} e a t_{max} não foram significativamente alteradas quando o paracetamol foi tomado 1 hora antes da administração de BYETTA. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário ajustar a dose de paracetamol.

Inibidores da Coenzima A Hidroxi Metil Glutaril reductase (HMG CoA)
A AUC e a C_{max} da lovastatina diminuíram aproximadamente 40% e 28%, respetivamente e a t_{max} foi atrasada cerca de 4 h quando se administrou BYETTA (10 µg duas vezes por dia) concomitantemente com uma dose única de lovastatina (40 mg) comparativamente com lovastatina administrada isoladamente. Nos estudos clínicos de 30 semanas controlados com placebo, o uso concomitante de

BYETTA e de inibidores da HMG CoA reductase, não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos (ver secção 5.1). Embora não seja necessário um ajuste pré-determinado da dose, deve-se estar atento a possíveis alterações nos valores do LDL-C ou do colesterol total. Os perfis lipídicos devem ser monitorizados regularmente.

Etinilestradiol e levonorgestrel
A administração de um contracetivo oral em associação (30 µg de etinilestradiol com 150 µg de levonorgestrel) uma hora antes de BYETTA (10 µg BID) não alterou a AUC, a C_{max} ou a C_{min} quer do etinilestradiol quer do levonorgestrel. A administração do contracetivo oral 30 minutos após BYETTA não afetou a AUC, mas resultou numa redução da C_{max} do etinilestradiol em cerca de 45%, numa redução da C_{max} do levonorgestrel em cerca de 27 a 41% e num atraso da t_{max} em cerca de 2-4 horas devido ao retardamento do esvaziamento gástrico. A redução na C_{max} tem pouco significado clínico e não requer um ajuste da dose dos contracetivos orais.

População pediátrica
Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
Se uma doente quiser engravidar ou ficar grávida, o tratamento com BYETTA deve ser interrompido.

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de BYETTA em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Não deve utilizar-se BYETTA durante a gravidez e recomenda-se o uso de insulina.

Amamentação
Desconhece-se se o exenatido é excretado no leite das mulheres a amamentar. BYETTA não deve ser utilizado se estiver a amamentar.

Fertilidade
Não foram realizados estudos de fertilidade no ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se administra BYETTA em combinação com sulfonilureias ou uma insulina basal, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentes estiveram principalmente relacionadas com o aparelho gastrointestinal (náuseas, vómitos e diarreia). A reação adversa isolada mais frequentemente notificada foi náusea, que esteve associada ao início do tratamento e que diminuiu com o tempo. Os doentes podem ter hipoglicemia quando BYETTA é utilizado com uma sulfonilureia. A maioria das reações adversas associadas a BYETTA foram de intensidade ligeira a moderada.

Pancreatite aguda e insuficiência renal aguda têm sido raramente notificadas desde que o exenatido duas vezes ao dia foi comercializado (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas
Na Tabela 1 estão indicadas as reações adversas notificadas nos estudos de Fase 3. A tabela apresenta reações adversas que ocorreram com uma incidência ≥ 5% e mais frequentemente em doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo. A tabela inclui ainda reações

adversas que ocorreram com uma incidência ≥ 1% e com uma incidência estatisticamente e significativamente mais elevada e/ou ≥ 2X entre os doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo.

As reações são indicadas a seguir de acordo com a base de dados *MedDRA* por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis), incluindo notificações isoladas.

Tabela 1: Reações adversas notificadas em estudos controlados de fase 3 de longo prazo[1] e reações adversas espontâneas[3]

Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	**Frequência da ocorrência**					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário						
Reações anafiláticas					X[3]	
Doenças do metabolismo e da nutrição						
Hipoglicemia (com metformina e uma sulfonilureia)[2]	X[1]					
Hipoglicemia (com uma sulfonilureia)	X[1]					
Diminuição do apetite		X[1]				
Desidratação, geralmente associada a náuseas, vómitos e/ou diarreia				X[3]		
Doenças do sistema nervoso						
Cefaleias[2]		X[1]				
Tonturas		X[1]				
Disgeusia			X[3]			
Sonolência				X[3]		

Doenças gastrointestinais						
Obstrução intestinal				X[4]		
Náuseas	X[1]					
Vómitos	X[1]					
Diarreia	X[1]					
Dispepsia		X[1]				
Dor abdominal		X[1]				
Esofagite de refluxo		X[1]				
Distensão abdominal		X[1]				
Pancreatite aguda				X[3]		
Erutação			X[3]			
Obstipação			X[3]			
Flatulência			X[3]			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos						
Hiperhidrose[2]		X[1]				
Alopécia				X[3]		
Erupção cutânea macular e papular				X[3]		
Prurido e/ou urticária				X[3]		
Edema angioneurótico				X[3]		
Doenças renais e urinárias						
Função renal alterada, incluindo insuficiência renal aguda, agravamento da insuficiência renal crónica, compromisso renal, aumento da creatinina sérica				X[3]		
Perturbações gerais e alterações no local de administração						
Sentir-se agitado		X[1]				
Astenia[2]		X[1]				
Reações no local da injeção		X[1,3]				
Exames complementares de diagnóstico						
Peso diminuído		X[1]				
Aumento da Razão Normalizada Internacional (INR) com a administração concomitante de varfarina, algumas notificações associadas a hemorragia						X

[1] Dados dos estudos de Fase 3 controlados com comparador *versus* placebo, insulina glargina ou 30% de insulina aspártico solúvel/ 70% de insulina aspártico protamina cristalina (insulina aspártico bifásica) nos quais os doentes também receberam metformina, tiazolidinedionas ou sulfonilureia em adição a BYETTA ou ao comparador.
(N=1.788 doentes tratados ou que se esperam tratar (ITT) com BYETTA). Os dados de um estudo de 30 semanas que comparou BYETTA com insulina lispro quando adicionados à terapêutica inicial de insulina (insulina glargina) não foram incluídos.

[2] Em estudos controlados tendo insulina por comparador, nos quais a metformina e uma sulfonilureia foram os medicamentos concomitantes, a incidência destas reações adversas foi similar nos doentes tratados com insulina e nos doentes tratados com BYETTA.

[3] Notificações pós-comercialização

[4] Taxa baseada na base de dados dos ensaios clínicos com BYETTA n=5.227 (incluindo todos os estudos completos de eficácia e segurança de longa duração)

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma terapêutica de insulina basal, a incidência e tipos de outros acontecimentos adversos observados, foram semelhantes aos observados nos ensaios clínicos controlados com exenatido em monoterapia, com metformina e/ou sulfonilureia ou com tiazolidinediona, com ou sem metformina.

Descrição das reações adversas selecionadas
Hipoglicemia
Nos estudos de doentes tratados com BYETTA e uma sulfonilureia (com ou sem metformina), a incidência da hipoglicemia aumentou comparativamente com a do placebo (23,5% e 25,2% *versus* 12,6% e 3,3%) e pareceu estar dependente das doses de BYETTA e de sulfonilureia.

Não se verificaram diferenças clinicamente significativas na incidência ou gravidade da hipoglicemia com exenatido, comparativamente ao placebo, em combinação com uma tiazolidinediona, com ou sem metformina. Foi notificada hipoglicemia em 11% e 7% dos doentes tratados com exenatido e placebo, respetivamente.

A maioria dos episódios de hipoglicemia foram ligeiros a moderados em intensidade e resolveram-se com a administração oral de hidratos de carbono.

Num estudo clínico de 30 semanas, quando BYETTA ou placebo foram adicionados à terapêutica já existente com insulina basal (insulina glargina), a dose de insulina basal foi diminuída em 20% em doentes com $HbA_{1c} \leq 8,0\%$, conforme o desenho do protocolo, de modo a minimizar o risco de hipoglicemia. Ambos os braços de tratamento foram titulados para atingirem níveis-alvo de glucose plasmática em jejum (ver secção 5.1). Não se verificaram diferenças clinicamente significativas na incidência de episódios de hipoglicemia no grupo tratado com BYETTA, comparativamente ao grupo tratado com placebo (25% e 29%, respetivamente). Não ocorreram episódios de hipoglicemia *major* no braço de BYETTA.

Num estudo de 30 semanas que comparou BYETTA com insulina lispro quando adicionados à terapêutica inicial de insulina (insulina glargina), a incidência de doentes com pelo menos um episódio *minor* de hipoglicemia foi de 29,5% e 41,7% respetivamente e a incidência de doentes com hipoglicemia *major* foi de 0,6% e 2,2% respetivamente.

Num estudo clínico de 24 semanas, em que foram adicionadas à terapêutica existente com BYETTA e metformina ou metformina mais tiazolidinediona, a suspensão de insulina lispro protamina ou a insulina glargina, a incidência de doentes com pelo menos um episódio *minor* de hipoglicemia foi de 18% e 9% respetivamente, e um doente notificou hipoglicemia *major.* Em doentes cuja terapêutica prévia também incluía uma sulfonilureia, a incidência de doentes com pelo menos um episódio *minor* de hipoglicemia foi de 48% e 54%, respetivamente, tendo um doente notificado hipoglicemia *major*.

Náuseas
A reação adversa mais frequentemente notificada foi náusea. Em doentes tratados com 5 µg ou 10 µg de BYETTA, geralmente 40-50% notificaram pelo menos um episódio de náuseas. Muitos dos episódios de náuseas foram ligeiros a moderados e ocorreram duma forma dependente da dose. Na maioria dos doentes que tiveram náuseas inicialmente, a frequência e gravidade diminuíram com a continuação da terapêutica.

Em estudos clínicos controlados de longa duração (16 semanas ou mais), a incidência da interrupção devido a reações adversas foi de 8% nos doentes tratados com BYETTA, 3% nos doentes tratados com placebo e 1% nos doentes tratados com insulina. Nos doentes tratados com BYETTA, os acontecimentos adversos que mais frequentemente levaram à interrupção foram náuseas (4% dos doentes) e vómitos (1%). Nos doentes tratados com placebo ou doentes tratados com insulina, < 1% interromperam devido a náuseas ou vómitos.

Nos estudos abertos de extensão, às 82 semanas, os doentes tratados com BYETTA tiveram tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos observados nos estudos controlados.

Reações no local de administração
Foram notificadas reações no local de administração em aproximadamente 5,1% dos indivíduos a receberem BYETTA nos estudos controlados de longa duração (16 semanas ou mais). Estas reações foram geralmente ligeiras e habitualmente não levaram à interrupção do tratamento com BYETTA.

Imunogenicidade
Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos proteicos e peptídicos, os doentes podem desenvolver anticorpos antiexenatido após o tratamento com BYETTA. Na maioria dos doentes que desenvolveram anticorpos, os títulos de anticorpos diminuíram com o tempo e permaneceram baixos durante as 82 semanas.

Duma maneira geral a percentagem de doentes com anticorpos positivos foi consistente através dos estudos clínicos. Os doentes que desenvolvem anticorpos para o exenatido tendem a ter mais reações no local da injeção (por exemplo, exantema e prurido) mas, pelo contrário, apresentaram intervalos e tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos doentes que não tiveram anticorpos antiexenatido. Nos três estudos clínicos controlados com placebo (n=963) 38% dos doentes tiveram uma titulação baixa de anticorpos antiexenatido às 30 semanas. Para este grupo, o nível de controlo de glicemia (HbA_{1c}) foi geralmente comparável ao observado nos que não tiveram titulação de anticorpos. Adicionalmente 6% dos doentes tiveram uma titulação maior de anticorpos às 30 semanas. Cerca de metade destes 6% (3% do total de doentes que tomaram BYETTA nos estudos controlados), não tiveram resposta glicémica aparente ao BYETTA. Em três estudos controlados com insulina como comparador (n=790), nos doentes tratados com BYETTA observou-se eficácia e acontecimentos adversos comparáveis independentemente da titulação de anticorpos.

Num estudo não controlado de longa duração, a análise de espécimes de anticorpos positivos não revelou reação cruzada significativa com péptidos endógenos similares (glucagon ou GLP-1).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os sinais e sintomas da sobredosagem podem incluir náuseas, vómitos graves e rápida diminuição das concentrações de glucose no sangue. No caso de sobredosagem, tratamento de suporte adequado (se possível administrado por via parentérica) deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes outros medicamentos hipoglicemiantes, excluindo as insulinas, código ATC: A10BX04.

Mecanismo de ação
O exenatido é um agonista dos recetores do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) apresentando várias ações anti-hiperglicemiantes desse mesmo peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1). A sequência aminoácida do exenatido é parcialmente idêntica à do GLP-1 humano.
In vitro, o exenatido demonstrou ligar-se e ativar o recetor humano conhecido GLP-1, o seu mecanismo de ação é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares.

Numa base dependente da glucose, o exenatido aumenta a secreção de insulina das células pancreáticas beta. À medida que as concentrações de glucose diminuem, a secreção de insulina abranda. Quando o exenatido é administrado em combinação só com metformina, não se observa uma maior incidência de hipoglicemia relativamente à do placebo em combinação com metformina, o que pode ser devido a este mecanismo insulinotrópico dependente da glucose (ver secção 4.4).

O exenatido suprime a secreção de glucagon, que se sabe ser inapropriadamente elevada na diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon levam a uma diminuição da produção de glucose hepática. Contudo, o exenatido não compromete a resposta normal de glucagon nem outras respostas hormonais à hipoglicemia.

O exenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo deste modo a taxa circulante de glucose derivada das refeições.

Efeitos farmacodinâmicos
Nos doentes com diabetes tipo 2, BYETTA melhora o controlo da glicemia através dos efeitos imediatos e sustentados da diminuição das concentrações da glucose pós-prandial e da glucose em jejum.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos de BYETTA com metformina, uma sulfonilureia ou ambas como terapêutica prévia

Os estudos clínicos incluíram 3.945 indivíduos (2.997 tratados com exenatido), 56% homens e 44% mulheres, 319 indivíduos (230 tratados com exenatido), com ≥ 70 anos de idade e 34 indivíduos (27 tratados com exenatido) com ≥ 75 anos de idade.

BYETTA reduziu a HbA_{1c} e o peso corporal nos doentes tratados durante 30 semanas em três estudos controlados com placebo, quer o BYETTA tivesse sido adicionado à metformina, à sulfonilureia ou à combinação de ambos.

Estas reduções da HbA_{1c} observaram-se geralmente 12 semanas após o início do tratamento. Ver a Tabela 2. A redução da HbA_{1c} foi contínua e a perda de peso continuou durante pelo menos 82 semanas no grupo de doentes a fazerem 10 µg duas vezes por dia que completaram tanto os estudos controlados com placebo como as extensões não controladas do estudo (n=137).

Tabela 2: Resultados combinados dos estudos de 30 semanas controlados com placebo (doentes propostos para tratamento).

	Placebo	BYETTA 5 µg Duas vezes por dia	BYETTA 10 µg Duas vezes por dia
N	483	480	483

HbA_{1c} no início do estudo (%)	8,48	8,42	8,45
Alteração da HbA_{1c} (%) desde o início do estudo	0,08	-0,59	-0,89
Percentagem de doentes (%) que atingiram $HbA_{1c} \leq 7\%$	7,9	25,3	33,6
Percentagem de doentes (%) que atingiram $HbA_{1c} \leq 7\%$ (doentes que completaram os estudos)	10,0	29,6	38,5
Peso (kg) no início do estudo	99,26	97,10	98,11
Alteração de peso (kg) desde o início do estudo	-0,65	-1,41	-1,91

Em estudos com insulina como comparador, BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 10 µg duas vezes por dia) em combinação com metformina e sulfonilureia melhorou significativamente (estatística e clinicamente) o controlo de glicemia tal como medido pela diminuição da HbA_{1c}. O efeito deste tratamento foi comparável ao da insulina glargina num estudo de 26 semanas (dose média de insulina 24,9 UI/dia, intervalo entre 4-95 UI/dia, no final do estudo) e insulina aspártico bifásica num estudo de 52 semanas (dose média de insulina 24,4 UI/dia, intervalo entre 3-78 UI/dia, no final do estudo). BYETTA diminuiu a HbA_{1c} de 8,21 (n=228) e 8,6% (n=222) em 1,13 e 1,01% enquanto a insulina glargina baixou de 8,24 (n=227) em 1,10% e a insulina aspártico bifásica de 8,67 (n=224) em 0,86%. Num estudo de 26 semanas atingiu-se com BYETTA uma perda de peso de 2,3 kg (2,6%) e uma perda de 2,5 kg (2,7%) num estudo de 52 semanas onde o tratamento com insulina foi associado ao aumento de peso. As diferenças de tratamento (BYETTA menos comparador) foram -4,1 kg no estudo de 26 semanas e -5,4 kg no estudo de 52 semanas. Escalas de 7 pontos de automonitorização da glucose no sangue (antes e depois das refeições e às 3h00), mostraram valores da glucose significativamente reduzidos comparativamente com os da insulina em períodos pós-prandiais após a administração de BYETTA. As concentrações da glucose pré-prandial foram geralmente mais baixas em doentes a tomar insulina comparativamente com doentes a tomar BYETTA. Os valores médios diários de glucose no sangue foram similares entre BYETTA e insulina. Nestes estudos a incidência de hipoglicemia foi similar para o tratamento com BYETTA e insulina.

Estudos de BYETTA com metformina, uma tiazolidinediona ou ambas como terapêutica prévia

Foram realizados dois estudos clínicos controlados com placebo: um com 16 e outro com 26 semanas de duração, com 121 e 111 doentes tratados com BYETTA e 112 e 54 doentes tratados com placebo, respetivamente, adicionados à terapêutica já existente com tiazolidinediona, com ou sem metformina. Dos doentes tratados com BYETTA, 12% foram tratados com uma tiazolidinediona e BYETTA e 82% foram tratados com uma tiazolidinediona, metformina e BYETTA. BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas seguido de 10 µg duas vezes por dia) esteve associado a reduções estatisticamente significativas da HbA_{1c} basal comparativamente ao placebo (-0,7% *versus* +0,1%), bem como a reduções significativas no peso corporal (-1,5 *versus* 0 kg) no estudo clínico de 16 semanas. O estudo clínico de 26 semanas revelou resultados semelhantes com reduções estatisticamente significativas da HbA_{1c} basal, comparativamente com placebo (-0,8% *versus* -0,1%). Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento em termos de alteração do peso corporal, no final do estudo clínico, comparativamente aos valores basais (-1,4 *versus* -0,8 kg).

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma tiazolidinediona, a incidência de hipoglicemia foi similar à do placebo em combinação com uma tiazolidinediona. A experiência em doentes

> 65 anos e em doentes com função renal diminuída é limitada. A incidência e tipo de outros acontecimentos adversos observados foram semelhantes aos observados nos estudos clínicos controlados de 30 semanas com uma sulfonilureia, metformina ou ambas.

Estudos clínicos de BYETTA em combinação com insulina basal

Num estudo clínico de 30 semanas, foi adicionado BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 10 µg duas vezes por dia) ou foi adicionado um placebo à insulina glargina (com ou sem metformina, pioglitazona ou ambas). Durante o estudo clínico, a insulina glargina foi titulada em ambos os braços de tratamento, utilizando um algoritmo, refletindo a prática clínica atual, para um objetivo terapêutico de glucose no plasma em jejum de aproximadamente 5,6 mmol/l). A idade média dos participantes foi 59 anos de idade e a duração média da diabetes foi de 12,3 anos.

No final do estudo clínico, BYETTA (n=137) demonstrou uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e no peso corporal comparativamente ao placebo (n=122). BYETTA reduziu a HbA_{1c} em 1,7%, a partir de valores basais de 8,3%, enquanto o placebo reduziu a HbA_{1c} em 1,0% a partir de valores basais de 8,5%. A proporção de doentes que atingiram valores de $HbA_{1c} < 7\%$ e $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ foi de 56% e de 42% com BYETTA e de 29% e de 13% com placebo. Observou-se uma perda de peso de 1,8 kg a partir de um peso basal de 95 kg com BYETTA, enquanto que, com placebo, se observou um aumento de peso de 1,0 kg a partir de um peso basal de 94 kg.

No braço de tratamento com BYETTA a dose de insulina aumentou em cerca de 13 unidades/dia, comparativamente a um aumento de 20 unidades/dia no braço de tratamento com placebo. BYETTA reduziu a glucose sérica em jejum em 1,3 mmol/l, tendo a redução sido de 0,9 mmo/l com placebo. No braço de BYETTA, em comparação com o de placebo, houve reduções significativamente maiores da hiperglicemia pós-prandial na refeição da manhã (-2,0 *versus* -0,2 mmol/l) e na refeição da noite (-1,6 *versus* +0,1 mmol/l); não se verificaram diferenças entre os tratamentos na refeição do meio do dia.

Num estudo clínico de 24 semanas, em que foram adicionados à terapêutica existente com BYETTA e metformina, metformina e sulfonilureia ou metformina e pioglitazona, a suspensão de insulina lispro protamina ou a insulina glargina, a HbA_{1c} diminuiu em cerca de 1,2% (n=170) e em 1,4% (n=167) respetivamente, a partir de valores basais de 8,2%. Observou-se um aumento de peso de 0,2 kg em doentes tratados com a suspensão de insulina lispro protamina e de 0,6 kg em doentes tratados com insulina glargina, a partir de valores basais de 102 kg e 103 kg, respetivamente.

Num estudo de 30 semanas de não-inferioridade, aberto e controlado com substância ativa, foi avaliada a segurança e a eficácia de BYETTA (n=315) *versus* insulina lispro titulada três vezes ao dia (n=312) sobre uma base inicial otimizada de insulina glargina e metformina em doentes com diabetes tipo 2.

Após uma fase de otimização da insulina inicial (BIO), os doentes com $HbA_{1c} > 7,0\%$ foram aleatorizados para adicionar BYETTA ou insulina lispro ao seu regime pré-existente de insulina glargina e metformina. Em ambos os grupos de tratamento, os indivíduos continuaram a titular as suas doses de insulina glargina utilizando um algoritmo que reflete a prática clínica habitual.

Inicialmente todos os doentes atribuídos a BYETTA receberam 5 µg BID durante quatro semanas. Após as quatro semanas, a sua dose foi aumentada para 10 µg BID. Os doentes no grupo de tratamento de BYETTA com $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ no final da fase BIO diminuíram a sua dose de insulina glargina em pelo menos 10%.

O BYETTA reduziu a HbA_{1c} em 1,1% desde o valor inicial de 8,3% e a insulina lispro reduziu a HbA_{1c} em 1,1% desde o valor inicial de 8,2% e foi demonstrada não-inferioridade de BYETTA em relação à lispro titulada. A proporção de doentes que atingiram $HbA_{1c} < 7\%$ foi de 47,9% para BYETTA e 42,8% para insulina lispro. Uma perda de peso de 2,6 kg desde o valor inicial de 89,9 kg foi observada com BYETTA enquanto que um aumento de peso de 1,9 kg desde o valor inicial de 89,3 kg foi observado com a insulina lispro.

Lípidos em jejum
BYETTA não apresentou acontecimentos adversos nos parâmetros lipídicos. Observou-se uma tendência de diminuição nos triglicéridos com perda de peso.

Função das células beta
Estudos clínicos com BYETTA indicaram uma melhoria na função das células beta, utilizando medidas tais como o modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA-B) e o intervalo de pró-insulina para insulina. Um estudo farmacodinâmico em doentes com diabetes tipo 2 (n=13) demonstrou uma restauração da primeira fase da secreção de insulina e melhorou a segunda fase de secreção de insulina na resposta a um *bólus* de glucose intravenosa.

Peso corporal
Nos doentes tratados com BYETTA observou-se uma redução no peso corporal, independentemente da ocorrência de náuseas embora a redução fosse maior no grupo com náuseas (redução média 2,4 kg *versus* 1,7 kg) nos estudos controlados de longo prazo até 52 semanas.

A administração de exenatido demonstrou reduzir a ingestão de alimentos, devido a uma diminuição do apetite e de um aumento da saciedade.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com BYETTA em um ou mais subgrupos de população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração subcutânea a doentes com diabetes tipo 2, o exenatido atingiu o pico médio de concentração plasmática em 2 horas. O pico de concentração máximo do exenatido (C_{max}) foi 211 pg/ml e a área geral média abaixo da curva (AUC_{0-inf}) foi 1036 pg·h/ml após administração subcutânea de uma dose de 10 µg de exenatido. A exposição ao exenatido aumenta proporcionalmente para lá da margem de dose terapêutica de 5 µg para 10 µg. Uma exposição similar é atingida com a administração subcutânea de exenatido no abdómen, coxa ou braço.

Distribuição
O volume de distribuição médio aparente do exenatido após administração subcutânea de uma dose única de exenatido é 28 l.

Biotransformação e eliminação
Estudos não clínicos demonstraram que o exenatido é predominantemente eliminado pela filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. Em estudos clínicos a depuração média aparente do exenatido é 9 l/h e a semivida média final de 2,4 h. Estas características farmacocinéticas do exenatido são independentes da dose.

Populações especiais
Doentes com compromisso renal
Nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) ou moderado (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min), a depuração da creatinina foi ligeiramente reduzida comparativamente com a depuração em indivíduos com função renal normal (13% de redução no compromisso renal ligeiro e 36% de redução no compromisso renal moderado). A depuração da creatinina foi significativamente reduzida, em cerca de 84%, nos doentes com doença renal em fase terminal a fazer diálise (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso hepático
Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático. Exenatido é excretado principalmente pelos rins, por isso não se espera que a disfunção hepática afete as concentrações de exenatido no sangue.

Raça e Género
O género e a raça não têm relevância clínica na farmacocinética do exenatido.

Idosos
Os dados controlados de longo prazo nos idosos são limitados, mas não sugerem alterações relevantes na exposição do exenatido com o aumento da idade até cerca de 75 anos. Num estudo de farmacocinética em doentes com diabetes tipo 2, a administração de exenatido (10 μg) resultou num aumento médio da AUC do exenatido em cerca de 36% em 15 indivíduos idosos com idades compreendidas entre os 75 e os 85 anos comparados com 15 indivíduos com idade compreendida entre os 45 e os 65 anos de idade, provavelmente devido à redução da função renal no grupo mais idoso (ver secção 4.2).

População pediátrica
Num estudo de farmacocinética de dose única, com 13 doentes com diabetes tipo 2 e idades entre os 12 e os 16 anos, a administração de exenatido (5 μg) resultou numa AUC média ligeiramente inferior (16% mais baixa) e C_{max} (25% mais baixa) comparando com os valores observados em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Em ratos fêmea, aos quais se administrou exenatido durante 2 anos, observou-se um aumento da incidência de adenomas benignos de células-C da tiroide na dose mais elevada, 250 μg/kg/dia, uma dose que produziu uma exposição de exenatido no plasma 130 vezes a exposição clínica em seres humanos. Esta incidência não foi estatisticamente significativa quando ajustada à sobrevivência. Não houve resposta tumorogenica em ratos machos ou em ratinhos de ambos os sexos.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos no que diz respeito à fertilidade ou à gravidez. Doses elevadas de exenatido durante metade da gestação provocaram efeitos no esqueleto e reduziram o crescimento fetal nos ratinhos e nos coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido nos ratinhos expostos a doses elevadas durante a última fase da gestação e aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Metacresol
Manitol
Ácido acético glacial
Acetato de sódio tri-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.
Prazo de validade após a primeira utilização da caneta: 30 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).
Não congelar.

Após utilização
Não conservar acima de 25°C.

A caneta não deve ser guardada com a agulha enroscada.
Reponha a tampa na caneta de modo a proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cartuchos de vidro tipo I, com êmbolo de borracha (bromobutilo), discos de borracha e selos de alumínio. Cada cartucho é selado numa caneta injetora descartável (caneta).

Cada caneta pré-cheia contém 60 doses de solução com conservante estéril (aproximadamente 2,4 ml).

Embalagens de 1 e de 3 canetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para administração não estão incluídas.

As agulhas *Becton, Dickinson and Company* são indicadas para utilizar com a caneta BYETTA.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Após cada injeção, os doentes devem ser ensinados a deitar as agulhas fora.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização
BYETTA é para ser utilizado apenas por uma pessoa.
As instruções de utilização da caneta incluídas com o folheto informativo devem ser seguidas com cuidado.
A caneta é guardada sem agulha.

BYETTA não deve ser utilizado se aparecerem partículas em suspensão ou se a solução estiver turva e/ou colorida.

BYETTA que tenha sido congelado não pode ser utilizado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/362/003-4

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2006

Data da última renovação: 20 de novembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM de (embalagem com 1 ou 3 canetas)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Byetta 5 microgramas solução injetável, em caneta pré-cheia
Exenatido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose contém 5 microgramas de exenatido.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, água para preparações injetáveis.
Contém metacresol. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta (60 doses)
3 canetas (3 x 60 doses)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Duas vezes por dia

Consultar o folheto informativo e o manual do utilizador da caneta, antes de utilizar.

Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver quebrado antes da primeira utilização, por favor contacte o seu farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Deite fora a caneta 30 dias após a primeira utilização.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Uma vez em uso: não conservar acima de 25°C durante 30 dias.
Não guarde a caneta com a agulha enroscada.
Reponha a tampa na caneta para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/362/001
EU/1/06/362/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

byetta 5

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO da Caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Byetta 5 µg, solução injetável
Exenatido
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 doses (1,2 ml)

6. OUTRAS

AstraZeneca AB

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM de (embalagem com 1 ou 3 canetas)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Byetta 10 microgramas solução injetável, em caneta pré-cheia
Exenatido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose contém 10 microgramas de exenatido.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, Água para preparações injetáveis.
Contém metacresol. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta (60 doses)
3 canetas (3 x 60 doses)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Duas vezes por dia

Consultar o folheto informativo e o manual do utilizador da caneta, antes de utilizar.

Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver quebrado antes da primeira utilização, por favor contacte o seu farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Deite fora a caneta 30 dias após a primeira utilização.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Uma vez em uso: não conservar acima de 25°C durante 30 dias.
Não guarde a caneta com a agulha enroscada.
Reponha a tampa na caneta para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/362/003
EU/1/06/362/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

byetta 10

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO da Caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Byetta 10 µg solução injetável
Exenatido
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 doses (2,4 ml)

6. OUTRAS

AstraZeneca AB

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Byetta 5 microgramas solução injetável, em caneta pré-cheia
Byetta 10 microgramas, solução injetável, em caneta pré-cheia
exenatido

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Byetta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Byetta
3. Como utilizar Byetta
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Byetta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Byetta e para que é utilizado

Byetta contém a substância ativa exenatido. É um medicamento injetável utilizado para melhorar o controlo do açúcar no sangue em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (não insulino-dependente).

Byetta é utilizado com outros medicamentos para a diabetes denominados metformina, sulfonilureias tiazolidinedionas e insulinas basais ou de ação longa. O seu médico está a receitar-lhe Byetta como um medicamento adicional que ajuda a controlar o açúcar no seu sangue. Continue a seguir a sua dieta e o seu plano de exercício.

Você tem diabetes porque o seu corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no seu sangue ou porque o seu corpo não é capaz de utilizar a insulina apropriadamente. Byetta ajuda o seu corpo a produzir mais insulina quando o seu nível de açúcar no sangue está alto.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Byetta

Não utilize Byetta

- se tem alergia ao exenatido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista antes de utilizar Byetta acerca de:
- Quando utilizar Byetta em combinação com uma sulfonilureia, porque pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se não tiver a certeza se qualquer outro medicamento que está a tomar contém uma sulfonilureia.
- Byetta não deve ser usado se tiver diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética (uma condição grave que pode ocorrer na diabetes).
- Byetta deve ser injetado debaixo da pele e não numa veia ou num músculo.

- Se tiver problemas graves em esvaziar o estômago (incluindo gastroparesia) ou problemas de digestão, o uso de Byetta não é recomendado. Byetta retarda o esvaziamento do estômago, por isso os alimentos passam de forma mais demorada através do seu estômago.
- Informe o seu médico se já tiver tido inflamação do pâncreas (pancreatite) (ver secção 4).
- Existe pouca experiência com Byetta em doentes com um Índice de Massa Corporal (IMC) ≤ 25.
- Existe pouca experiência com Byetta em doentes com problemas renais. Não se recomenda a utilização de Byetta se tiver doença renal grave ou se estiver a fazer diálise.

Crianças e adolescentes

Não existe experiência com Byetta em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade e, por isso, não se recomenda o uso de Byetta neste grupo etário.

Outros medicamentos e Byetta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Pergunte ao seu médico se a hora a que você toma alguns medicamentos deve ser alterada, porque Byetta retarda o esvaziamento gástrico e pode afetar medicamentos que necessitem de passar muito depressa pelo estômago.

Comprimidos resistentes no estômago ou cápsulas (por exemplo inibidores da bomba de protões) que não devem ficar demasiado tempo no seu estômago, podem ter que ser tomados uma hora antes ou quatro horas após Byetta.

Alguns antibióticos podem precisar de ser tomados uma hora antes da sua injeção de Byetta.

Para os comprimidos que você necessita de tomar com alimentos, pode ser melhor tomá-los em refeições nas quais não administre Byetta.

Não se recomenda a utilização de Byetta e outros medicamentos que são utilizados no tratamento da diabetes tipo 2 que atuam como Byetta (por exemplo: liraglutide e Bydureon [exenatido semanal]).

Byetta com alimentos e bebidas

Administre Byetta em qualquer altura no espaço de 60 minutos (1 hora) **antes** da sua refeição. (Veja 3. "Como utilizar Byetta"). **Não use** Byetta **após** a sua refeição.

Gravidez e amamentação

Não se sabe se Byetta poderá vir a prejudicar o seu bebé. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Desconhece-se se o medicamento de Byetta passa para o leite materno. Byetta não deve ser utilizado se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se utilizar Byetta em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). A hipoglicemia pode reduzir a sua capacidade de concentração. Por favor, tenha isto em consideração em todas as situações onde possa estar em risco ou colocar outros em risco (por exemplo conduzir uma viatura ou utilizar máquinas).

Byetta contém metacresol
O metacresol pode provocar reações alérgicas.

Byetta contém sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e. essencialmente "livre de sódio".

3. Como utilizar Byetta

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se tiver dúvidas.

Estão disponíveis duas dosagens de Byetta: Byetta 5 microgramas e Byetta 10 microgramas. Inicialmente o seu médico pode dizer-lhe para utilizar Byetta 5 microgramas duas vezes por dia. Após a utilização de Byetta 5 microgramas duas vezes por dia durante 30 dias o médico pode aumentar a sua dose de Byetta para 10 microgramas duas vezes por dia.

Se tiver mais de 70 anos de idade ou tiver problemas de rins, pode levar mais de 30 dias a tolerar a dose de Byetta 5 microgramas e, por isso, o seu médico pode não lhe aumentar a dose.

Uma administração da sua caneta pré-cheia será a sua dose. Não altere a sua dose a não ser por indicação do seu médico.

Byetta deve ser administrado em qualquer altura, nos 60 minutos (1 hora) **antes** das suas refeições da manhã e da noite ou antes das suas duas principais refeições do dia, as quais devem ter um intervalo superior a 6 horas. **Não utilize** Byetta **após** as suas refeições.

Byetta é administrado debaixo da pele (injeção subcutânea) na parte superior da perna (coxa), na área do estômago (abdómen), ou na parte superior do braço. Se estiver a utilizar Byetta e uma insulina, tem que fazer duas injeções separadas.

Você **não** necessitará de testar os seus níveis de açúcar no sangue todos os dias para determinar a dose de Byetta. Contudo, se também estiver a utilizar uma sulfonilureia ou uma insulina, o seu médico pode aconselhá-lo a verificar os seus níveis de açúcar no sangue, de modo a poder ajustar a dose de sulfonilureia ou de insulina.

Consulte o Manual de Utilização da Caneta incluso para ver as instruções de utilização da caneta Byetta.

O seu médico ou enfermeiro deverá ensiná-lo a injetar Byetta antes de o utilizar pela primeira vez.

As agulhas *Becton, Dickinson and Company* são indicadas para utilizar com a caneta Byetta.
As agulhas para administração não estão incluídas.

Utilize uma agulha nova para cada administração e deite-a fora após cada utilização. Este medicamento é para si; nunca partilhe a sua caneta Byetta com outras pessoas.

Se utilizar mais Byetta do que deveria

Se administrar mais Byetta do que deveria poderá necessitar de tratamento médico imediatamente. Demasiado Byetta pode provocar náuseas, vómitos, tonturas ou sintomas de baixa de açúcar no sangue (ver secção 4).

Caso se tenha esquecido de utilizar Byetta

Se se esquecer duma dose de Byetta, omita essa dose e administre a dose seguinte à hora prevista. **Não administre** uma dose extra nem aumente a sua dose seguinte para compensar a dose que se esqueceu de administrar.

Se parar de utilizar Byetta

Se achar que deve interromper a administração de Byetta consulte o seu médico. Se deixar de administrar Byetta isso pode afetar os seus níveis de açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram notificadas muito raramente **reações alérgicas graves** (anafilaxia) (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas).

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sintomas tais como:
- Face, língua ou garganta inchada
- Dificuldade em engolir
- Urticária e dificuldade em respirar

Foram notificados raramente (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas), **casos de inflamação do pâncreas** (pancreatite) em doentes tratados com Byetta. A pancreatite pode ser um estado clínico grave que pode potencialmente pôr a vida em risco.

- Informe o seu médico se tiver tido pancreatite, pedras na vesícula, alcoolismo ou valores de triglicéridos muito elevados. Estes estados clínicos podem aumentar a sua probabilidade de ter uma pancreatite, ou de a voltar a ter, quer esteja ou não a administrar Byetta.

- PARE de administrar BYETTA e contacte o seu médico imediatamente se tiver dores de estômago **graves e que duram muito tempo**, com ou sem vómitos, pois pode ter uma inflamação do pâncreas (pancreatite).

Efeitos secundários **muito frequentes** com Byetta, **(**podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
- náuseas (náuseas são mais frequentes quando se inicia o tratamento com Byetta, mas diminuem com o tempo, na maioria dos doentes)
- vómitos
- diarreia
- hipoglicemia

Quando Byetta é utilizado com um medicamento que contém uma **sulfonilureia ou uma insulina** podem ocorrer com muita frequência episódios de baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia, geralmente ligeira a moderada). A dose do seu medicamento que contém sulfonilureia ou insulina pode precisar de ser reduzida enquanto estiver a utilizar Byetta. Os sinais e sintomas da baixa de açúcar no sangue podem incluir dor de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, confusão, irritabilidade, fome, batimento rápido do coração, suores e sentir-se nervoso. O seu médico deve dizer-lhe como tratar a baixa de açúcar no sangue.

Efeitos secundários **frequentes** com Byetta, (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- tonturas
- dor de cabeça
- sentir-se nervoso
- dor na zona do estômago
- inchaço

- indigestão
- aumento da sudação
- perda de energia e de forças
- azia
- reação no local de administração (vermelhidão)
- perda de peso
- diminuição do apetite

Byetta pode reduzir o seu apetite, a quantidade de comida que ingere e o seu peso.

Fale com o seu médico se perder peso demasiado depressa (mais de 1,5 kg por semana) pois isto pode não ser bom para si.

Efeitos secundários **pouco frequentes** com Byetta (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- sabor estranho na boca
- arrotos
- prisão de ventre
- flatulência (gazes)

Efeitos secundários **raros** com Byetta:
- obstrução intestinal (bloqueio no intestino)
- angioedema (inchaço da face e da garganta)
- hipersensibilidade (erupções na pele, comichão e inchaço rápido dos tecidos do pescoço, face, boca ou garganta)
- diminuição da função renal
- desidratação, algumas vezes acompanhada duma diminuição da função renal
- sonolência
- queda de cabelo

Para além destes, foram notificados **outros efeitos secundários** (frequência desconhecida, não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- Foram notificadas alterações do INR (medida da espessura do sangue) quando utilizado com varfarina.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado noApêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Byetta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve num frigorífico (2°C-8°C). Uma vez em utilização, a caneta Byetta deve ser conservada a temperatura inferior a 25°C durante 30 dias.

Reponha a tampa na caneta de modo a proteger da luz. Não congele. Deite fora qualquer caneta Byetta que tenha sido congelada.

Utilize a caneta Byetta apenas durante 30 dias. Deite fora a caneta Byetta após os 30 dias, mesmo que ainda fique alguma quantidade de medicamento na caneta.

Não utilize Byetta se vir partículas na solução ou se esta estiver turva ou colorida.

Não guarde a caneta Byetta com a agulha enroscada. Se deixar a agulha enroscada, pode verter medicamento da caneta Byetta ou formarem-se bolhas de ar no cartucho.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Byetta

- A substância ativa é exenatido.
- Estão disponíveis duas canetas pré-cheias. Uma para administração de doses de 5 microgramas e uma de 10 microgramas.
- Cada dose de Byetta 5 microgramas solução injetável (injetável) contém 5 microgramas de exenatido em 20 microlitros.
- Cada dose de Byetta 10 microgramas solução injetável (injetável) contém 10 microgramas de exenatido em 40 microlitros
- Cada mililitro (ml) de solução injetável contém 0,25 miligramas (mg) de exenatido.
- Os outros componentes são: metacresol (44 microgramas/dose na caneta Byetta de 5 microgramas, solução injetável e 88 microgramas/dose na caneta Byetta 10 microgramas, solução injetável), manitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Byetta e conteúdo da embalagem

O Byetta é um líquido injetável límpido e incolor (solução injetável) colocado num cartucho de vidro incorporado numa caneta. Quando a caneta está vazia, não a pode voltar a utilizar. Cada caneta contém 60 doses para administração de 30 dias de injeções duas vezes ao dia.

Está disponível em embalagens de 1 e 3 canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

MANUAL DO UTILIZADOR DA CANETA

Secção 1. AQUILO QUE NECESSITA SABER SOBRE A SUA CANETA BYETTA

Leia esta secção na totalidade antes de começar. Depois continue para a secção 2 - Iniciação

BYETTA 5 microgramas solução injetável, caneta pré-cheia
(exenatido)

Leia estas instruções com atenção ANTES de utilizar a sua caneta BYETTA. Leia também o folheto informativo da caneta BYETTA incluído na embalagem.

Necessita de utilizar a caneta corretamente de modo a tirar o maior benefício de BYETTA. Caso não siga de forma correta as instruções, pode ocorrer uma dose errada, uma caneta partida ou uma infeção.

Estas instruções não substituem o facto de falar com o seu profissional de saúde acerca da sua condição médica ou do seu tratamento. Se tiver problemas ao usar a sua caneta BYETTA contacte o seu profissional de saúde.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE SOBRE A SUA CANETA BYETTA

- BYETTA é injetado duas vezes por dia, a caneta contém medicamento suficiente para 30 dias. Não necessita de medir quaisquer doses, a caneta mede cada dose por si.
- **NÃO TRANSFIRA O MEDICAMENTO DA CANETA BYETTA PARA UMA SERINGA.**
- Se alguma parte da sua caneta aparecer partida ou danificada, não use a caneta.
- **Não partilhe a sua caneta ou agulhas, pois poderá ocorrer o risco de transmissão de agentes infeciosos.**
- Esta caneta não é recomendada para ser utilizada por pessoas cegas ou com dificuldades na visão. Será necessária ajuda de uma pessoa treinada para utilizar a caneta.
- Os profissionais de saúde e outros prestadores de cuidados de saúde devem seguir os procedimentos locais ou institucionais acerca do manuseamento das agulhas.
- **Siga as instruções para a técnica de injeção higiénica recomendadas pelo seu profissional de saúde.**
- Siga a Secção 2 apenas para preparar uma nova caneta antes da primeira administração.
- A Secção 3 deste manual deve ser utilizada em cada injeção.

ACERCA DAS AGULHAS PARA INJEÇÃO

A sua caneta BYETTA pode ser utilizada com as agulhas para canetas da *Becton Dickinson and Company*.

É necessária uma nova agulha para cada injeção?
- Sim. Não reutilize agulhas.
- Retire a agulha imediatamente após cada injeção. Isto ajudará a prevenir o derrame de BYETTA, evitar bolhas de ar, reduzir os entupimentos da agulha e diminuir o risco de infeção.
- Nunca pressione o botão de injeção na caneta a não ser que a agulha esteja na caneta.

Como deitar fora as agulhas?
- Deite fora as agulhas usadas num recipiente resistente à perfuração ou como recomendado pelo seu profissional de saúde

- Não deite fora a caneta com a agulha colocada.

CONSERVAR A SUA CANETA BYETTA

Como conservar a caneta BYETTA?
- Conserve no frigorífico (2º a 8ºC).
- Não congele. Deite fora qualquer caneta BYETTA que tenha ficado congelada.
- Uma vez em uso, a sua caneta BYETTA deve ser conservada abaixo dos 25ºC.
- Reponha a tampa na caneta para a proteger da luz.
- Não guarde a caneta BYETTA com a agulha colocada. Se a agulha ficar na caneta, pode haver fuga de BYETTA da caneta ou podem formar-se bolhas de ar no cartucho.

Mantenha a sua caneta e agulhas fora do alcance e vista das crianças.

Durante quanto tempo pode ser usada a caneta BYETTA?
- Utilize a caneta BYETTA apenas durante 30 dias, após ter preparado a caneta para a primeira administração.
  Após 30 dias deite fora a caneta BYETTA, mesmo que permaneça algum medicamento na caneta.
- Anote a data da primeira vez em que utilizou a sua caneta e a data 30 dias depois nos espaços abaixo:

Data da primeira utilização
Data para deitar fora a caneta

- Não utilize BYETTA após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Como limpar a caneta BYETTA?
- Se necessário, limpe o exterior da caneta com um pano limpo e húmido.
- Podem aparecer partículas brancas na ponta exterior do cartucho durante a sua utilização normal. Pode removê-las com um toalhete de álcool ou um algodão com álcool.

Por favor veja o folheto informativo de BYETTA fornecido com a embalagem. Para informações adicionais contacte o seu profissional de saúde.

Secção 2- INICIAÇÃO

Leia e siga as indicações nesta secção apenas após ter lido a secção 1- Aquilo que necessita saber sobre a sua caneta BYETTA.

Prepare a sua nova caneta apenas antes de utilizar pela primeira vez. Siga a **Preparação de uma Nova Caneta** apenas **uma vez**. Na utilização diária **não repita a** Preparação de uma Nova Caneta. Se o fizer ficará sem BYETTA antes dos 30 dias de uso.

PEÇAS DA CANETA BYETTA

Tampa azul da caneta | Cartucho | Líquido BYETTA | Rótulo | Janela da dose | Manípulo da dose | Botão de injeção

PEÇAS DA AGULHA
(Agulhas não incluídas)

Invólucro exterior da agulha | Invólucro interior da agulha | Agulha | Lingueta de papel

SÍMBOLOS DA JANELA DA DOSE

- pronto para puxar o manípulo da dose para fora
- pronto para rodar para a posição da dose
- pronto para injetar 5 microgramas (µg)
- manípulo da dose para dentro e pronto para ser redefinido

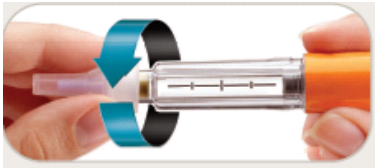
PREPARAÇÃO DE UMA NOVA CANETA – FAÇA ISTO UNICAMENTE DESTA VEZ

PASSO A - Verifique a caneta

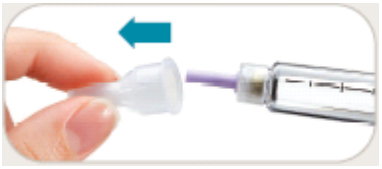
- Lave as mãos antes da utilização.
- Verifique o rótulo da caneta para se certificar de que está a utilizar a caneta de 5 microgramas.
- Retire a tampa azul da caneta.

Verifique o BYETTA no cartucho. O líquido deve estar límpido, incolor e não ter partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.
Nota: Uma pequena bolha de ar no cartucho é normal.

PASSO B - Coloque a agulha



- Remova a lingueta de papel do invólucro exterior da agulha.
- **Pressione** o invólucro exterior da agulha contendo a agulha **diretamente** na caneta, depois **enrosque** a agulha até estar fixa.



- Retire o invólucro exterior da agulha. Não o deite fora. O invólucro exterior da agulha será utilizado para retirar a agulha da caneta após a injeção.

- Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora. Pode aparecer uma pequena gota de líquido. Isto é normal.

PASSO C - Marque a dose

- Certifique-se de que está na janela de dose. Se não estiver, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar e aparecer na janela da dose.

- **Puxe o manípulo da dose para fora até parar** e aparecer na janela da dose.

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar** em . Assegure-se de que o 5 com a linha por baixo está no centro da janela da dose.

Nota: Se não conseguir rodar o manipulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até , veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 9, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO D - Prepare a caneta

- Aponte a agulha da caneta para cima e para longe de si.

5 seconds = 5 segundos

PRESSIONE E MANTENHA

- **Use o polegar para pressionar com firmeza o botão de injeção até parar**, depois mantenha pressionado o botão de injeção enquanto **conta lentamente até 5**.
- **Se não vir um esguicho ou várias gotas sair da ponta da agulha, repita os Passos C e D.**

- A preparação da caneta está completa quando está no centro da janela da dose E já tenha visto um esguicho ou várias gotas sair da ponta da agulha.

Nota: Se não vir líquido após 4 vezes, veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 3, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO E – FINALIZAÇÃO DA PREPARAÇÃO DE UMA NOVA CANETA

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar** e aparecer na janela da dose.
- A Preparação de uma Nova Caneta está agora terminada. Não repita a Secção 2 para uso diário, se o fizer, ficará sem BYETTA antes dos 30 dias de utilização.
- Está agora preparado para a sua primeira dose de BYETTA.
- **Vá para a Secção 3, Passo 3, para instruções sobre como injetar a sua primeira dose diária.**

Nota: Se não conseguir rodar o manípulo da dose, veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 9, Secção 4 deste manual do utilizador.

Secção 3. UTILIZAÇÃO DIÁRIA

Agora que já completou a Preparação de uma Nova Caneta, siga a Secção 3 para **todas** as suas injeções.

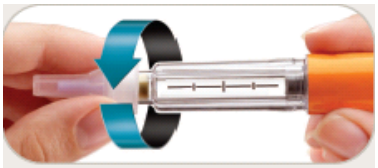
PASSO 1 - Verifique a caneta

- Lave as mãos antes da utilização.
- Verifique o rótulo da caneta para se certificar de que está a utilizar a caneta de 5 microgramas.
- Retire a tampa azul da caneta.

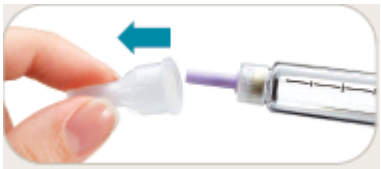
- Verifique o BYETTA no cartucho.
- O líquido deve estar límpido, não ter cor e não ter partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.

Nota: Uma pequena bolha de ar não será prejudicial ou afetará a sua dose.

PASSO 2 – Coloque a agulha



- Remova a lingueta de papel do invólucro exterior da agulha.
- **Pressione** o invólucro exterior da agulha contendo a agulha **diretamente** na caneta, depois **enrosque** a agulha até estar fixa.



- Retire o invólucro exterior da agulha. **Não** o deite fora. O invólucro exterior da agulha será utilizado para retirar a agulha da caneta após a injeção.

- Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora. Pode aparecer uma pequena gota de líquido. Isto é normal.

PASSO 3 - Marque a dose

- Certifique-se de que está na janela da dose. Se não estiver, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e aparecer na janela da dose.

- **Puxe o manípulo da dose para fora até parar** e aparecer na janela da dose.

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar em 5.** Assegure-se de que o 5 com a linha por baixo está no centro da janela da dose.

Nota: Se não conseguir rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até ao 5, veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 9, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO 4 - Injete a Dose

- Segure a caneta com firmeza.
- Evite apertar demasiado a pele antes de injectar. Insira a agulha na pele usando a técnica de injeção **higiénica** recomendada pelo seu profissional de saúde.

5 seconds = 5 segundos

PRESSIONE E MANTENHA

- **Use o polegar para pressionar firmemente o botão de injeção até parar,** depois mantenha premido o botão de injeção enquanto **conta lentamente até 5** para receber a dose completa.

- Mantenha a pressão no botão injector enquanto retira a agulha da pele. Veja: **PERGUNTAS MAIS FREQUENTES – ponto 4**

- A injeção está concluída quando aparecer no centro da janela da dose.
- A caneta está pronta a ser redefinida.

Nota: Se vir várias gotas de BYETTA sair da agulha após a injeção, o botão de injeção não foi pressionado até ao fim. Veja **Perguntas Mais Frequentes**, número5, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO 5 - Redefina a Caneta

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar e** aparecer na janela da dose.

Nota: Se não conseguir rodar o manípulo da dose, ou se a caneta verter, a sua dose não foi administrada na totalidade. Veja **Perguntas Mais Frequentes**, números 5 e 9, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO 6 - Remova e descarte a agulha

- **Retire a agulha após cada injeção.**
- Cuidadosamente coloque o invólucro exterior da agulha de volta sobre a agulha.

- Desenrosque a agulha.
- Volte a colocar a tampa azul da caneta antes de a guardar.

- Deite fora as agulhas num recipiente resistente a perfurações ou como recomendado pelo seu profissional de saúde.

PASSO 7 - Conserve a Caneta para a Próxima Dose

- Conserve a sua caneta BYETTA corretamente. (Veja **Conservar a Sua Caneta BYETTA** na Secção 1 deste manual do utilizador para mais informações.)
- Quando for a altura para a sua próxima dose diária, vá à **Secção 3**, Passo 1, e repita os passos 1 – 7.

Secção 4. PERGUNTAS MAIS FREQUENTES

1. Tenho de fazer a Preparação de uma Nova Caneta antes de cada dose?
- Não. A Preparação de uma Nova Caneta é feita apenas **uma vez**, antes de cada caneta nova ser utilizada pela primeira vez.
- A finalidade da preparação é para ter a certeza de que a sua caneta BYETTA está pronta para ser utilizada nos próximos 30 dias.
- **Se repetir a reparação da nova caneta antes de cada dose diária, não terá BYETTA suficiente para 30 dias.** A pequena quantidade utilizada na preparação de uma nova caneta não vai afetar o fornecimento de 30 dias de BYETTA.

2. Porque é que há bolhas de ar no cartucho?
- Uma pequena bolha de ar é normal. Não será prejudicial nem afetará a sua dose.
- Se a caneta for guardada com uma agulha colocada, podem formar-se bolhas de ar no cartucho. **Não guarde** a caneta com a agulha colocada.

3. Que devo fazer se não sair BYETTA da ponta da agulha após 4 tentativas, durante a Preparação de uma Nova Caneta?
- Remova a agulha, colocando cuidadosamente o invólucro exterior da agulha de volta sobre a agulha. Desenrosque e descarte a agulha convenientemente,
- Coloque uma nova agulha e repita a **Preparação de uma Nova Caneta**, **Passos B – E**, na Secção 2 deste manual do utilizador. Quando vir várias gotas ou um esguicho de líquido sair da ponta da agulha, a preparação está completa.

4. Porque é que vejo partículas no cartucho após acabar a minha injecção?
Após terminar a injecção, podem aparecer partículas ou descoloração no cartucho. Isto pode acontecer se apertar a pele com demasiada força ou se deixar de fazer pressão no botão injector antes de retirar a agulha da pele.

5. Porque é que vejo verter BYETTA da agulha depois de terminar a injeção?
É normal ficar uma gota na ponta d agulha após completar a injeção. Se vir mais do que uma gota:
- Pode não ter recebido uma dose completa. **Não injete** outra dose. **Consulte o seu profissional de saúde sobre como proceder numa dose parcial.**
- Para evitar este acontecimento, na sua próxima dose **pressione firmemente** e mantenha o botão de injeção e **conte lentamente até 5** (veja **Secção 3, Passo 4: Injetar a Dose**).

6. Qual é o significado das setas?

As setas significam que está preparado para o próximo passo. Estas setas indicam a direção em que deve puxar ou rodar o manípulo da dose no próximo passo. Este símbolo significa que o manípulo da dose está a ser pressionado e que a caneta está pronta para ser redefinida.

7. Como posso saber quando a injeção está concluída?
A injeção está completa quando:
- Tiver pressionado firmemente o botão de injeção até ao fim, **até este parar**.

e

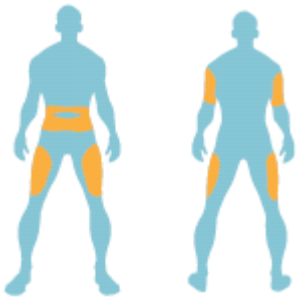
- **Tiver contado lentamente até 5** enquanto mantém premido o botão de injeção e a agulha estiver ainda na sua pele.

e

- A estiver no centro da janela da dose.

8. Onde devo injetar BYETTA?
BYETTA deve ser injetado no seu abdómen, coxa ou zona superior do braço, utilizando a técnica de injeção recomendada pelo seu profissional de saúde.

Frente Costas



9. E se não conseguir puxar, rodar ou pressionar o manípulo da dose?
Verifique o símbolo na janela da dose. Siga os passos a seguir ao símbolo correspondente.

Se estiver na janela da dose:

- Puxe o manípulo da dose para fora até aparecer.

Se estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar:

- O cartucho na sua caneta BYETTA pode não ter líquido suficiente para administrar uma dose completa. Uma pequena quantidade de BYETTA ficará sempre no cartucho. Se o cartucho contiver uma pequena quantidade ou parecer vazio, obtenha uma nova caneta BYETTA.

Se e parte do estiverem na janela da dose e o manípulo da dose não for para dentro quando pressionado:

- O manípulo da dose não foi completamente rodado. Continue a rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até aparecer no centro da janela da dose.

Se parte do e parte do estiverem na janela da dose e o manípulo da dose não for para dentro quando pressionado:

- A agulha poderá estar obstruída, dobrada, ou incorretamente colocada.
- Coloque uma nova agulha. Certifique-se que a agulha está colocada corretamente e totalmente enroscada.
- Pressione firmemente o botão de injeção até ao fim, até parar. BYETTA deverá sair da ponta da agulha.

Se estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar:

- O botão de injeção não foi pressionado até ao fim e a dose completa não foi administrada. **Consulte o seu profissional de saúde sobre como proceder numa dose parcial**.
- Siga estes passos para redefinir a sua caneta para a próxima injeção:

- - Pressione firmemente o botão de injeção até ao fim, **até parar**. Continue a pressionar o botão de injeção e **conte lentamente até 5**. Depois rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até aparecer na janela da dose.
- - Se não conseguir rodar o manípulo da dose, a agulha poderá estar obstruída. Substitua a agulha e repita o passo acima.
- Na sua próxima dose, certifique-se que pressiona firmemente e mantém para dentro o botão de injeção e conte lentamente até 5 antes de retirar a agulha da sua pele.

Por favor veja o folheto informativo incluído na embalagem. Para mais informações contacte o seu profissional de saúde.

O Manual do Utilizador da caneta foi aprovado pela última vez em

MANUAL DO UTILIZADOR DA CANETA

Secção 1**. AQUILO QUE NECESSITA SABER SOBRE A SUA CANETA BYETTA**

Leia esta secção na totalidade antes de começar. Depois continue para a secção 2 - Iniciação

BYETTA 10 microgramas solução injetável, caneta pré-cheia
(exenatido)

Leia estas instruções com atenção ANTES de utilizar a sua caneta BYETTA. Leia também o folheto informativo da caneta BYETTA incluído na embalagem.

Necessita de utilizar a caneta corretamente de modo a tirar o maior benefício de BYETTA. Caso não siga de forma correta as instruções, pode ocorrer uma dose errada, uma caneta partida ou uma infeção.

Estas instruções não substituem o facto de falar com o seu profissional de saúde acerca da sua condição médica ou do seu tratamento. Se tiver problemas ao usar a sua caneta BYETTA contacte o seu profissional de saúde,

INFORMAÇÃO IMPORTANTE SOBRE A SUA CANETA BYETTA

- BYETTA é injetado duas vezes por dia, a caneta contém medicamento suficiente para 30 dias. Não necessita de medir quaisquer doses, a caneta mede cada dose por si.
- **NÃO TRANSFIRA O MEDICAMENTO DA CANETA BYETTA PARA UMA SERINGA**.
- Se alguma parte da sua caneta aparecer partida ou danificada, não use a caneta.
- **Não partilhe a sua caneta ou agulhas, pois poderá ocorrer o risco de transmissão de agentes infeciosos**.
- Esta caneta não é recomendada para ser utilizada por pessoas cegas ou com dificuldades na visão. Será necessária ajuda de uma pessoa treinada para utilizar a caneta.
- Os profissionais de saúde e outros prestadores de cuidados de saúde devem seguir os procedimentos locais ou institucionais acerca do manuseamento das agulhas.
- **Siga as instruções para a técnica de injeção higiénica recomendadas pelo seu profissional de saúde.**
- Siga a Secção 2 apenas para preparar uma nova caneta antes da primeira administração.
- A Secção 3 deste manual deve ser utilizada em cada injeção.

ACERCA DAS AGULHAS PARA INJEÇÃO

A sua caneta BYETTA pode ser utilizada com as agulhas para canetas da *Becton Dickinson and Company*.

É necessária uma nova agulha para cada injeção?
- Sim. Não reutilize agulhas.
- Retire a agulha imediatamente após cada injeção. Isto ajudará a prevenir o derrame de BYETTA, evitar bolhas de ar, reduzir os entupimentos da agulha e diminuir o risco de infeção.
- Nunca pressione o botão de injeção na caneta a não ser que a agulha esteja na caneta.

Como deitar fora as agulhas?
- Deite fora as agulhas usadas num recipiente resistente à perfuração ou como recomendado pelo seu profissional de saúde

- Não deite fora a caneta com a agulha colocada.

CONSERVAR A SUA CANETA BYETTA

Como conservar a caneta BYETTA?
- Conserve no frigorífico (2º a 8ºC).
- Não congele. Deite fora qualquer caneta BYETTA que tenha ficado congelada.
- Uma vez em uso, a sua caneta BYETTA deve ser conservada abaixo dos 25ºC.
- Reponha a tampa na caneta para a proteger da luz.
- Não guarde a caneta BYETTA com a agulha colocada. Se a agulha ficar na caneta, pode haver fuga de BYETTA da caneta ou podem formar-se bolhas de ar no cartucho.

Mantenha a sua caneta e agulhas fora do alcance e vista das crianças.

Durante quanto tempo pode ser usada a caneta BYETTA?
- Utilize a caneta BYETTA apenas durante 30 dias, após ter preparado a caneta para a primeira administração.
  Após 30 dias deite fora a caneta BYETTA, mesmo que permaneça algum medicamento na caneta.
- Anote a data da primeira vez em que utilizou a sua caneta e a data 30 dias depois nos espaços abaixo:

Data da primeira utilização
Data para deitar fora a caneta

Não utilize BYETTA após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Como limpar a caneta BYETTA?
- Se necessário, limpe o exterior da caneta com um pano limpo e húmido.
- Podem aparecer partículas brancas na ponta exterior do cartucho durante a sua utilização normal. Pode removê-las com um toalhete de álcool ou um algodão com álcool.

Por favor, veja o folheto informativo de BYETTA fornecido com a embalagem. Para informações adicionais contacte o seu profissional de saúde.

Secção 2- INICIAÇÃO

Leia e siga as indicações nesta secção apenas após ter lido a secção 1- Aquilo que necessita saber sobre a sua caneta BYETTA.

Prepare a sua nova caneta apenas antes de utilizar pela primeira vez. Siga a **Preparação de uma Nova Caneta** apenas **uma vez**. Na utilização diária **não repita** a Preparação de uma Nova Caneta. Se o fizer ficará sem BYETTA antes dos 30 dias de uso.

PEÇAS DA CANETA BYETTA

Tampa azul da caneta | Cartucho | Líquido BYETTA | Rótulo | Janela da dose | Manípulo da dose | Botão de injeção

PEÇAS DA AGULHA
(Agulhas não incluídas)

Invólucro exterior da agulha | Invólucro interior da agulha | Agulha | Lingueta de papel

SÍMBOLOS DA JANELA DA DOSE

- pronto para puxar o manípulo da dose para fora
- pronto para rodar para a posição da dose
- pronto para injetar 10 microgramas (µg)
- manípulo da dose para dentro e pronto para ser redefinido

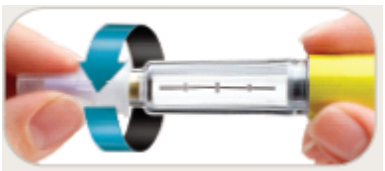
PREPARAÇÃO DE UMA NOVA CANETA – FAÇA ISTO UNICAMENTE DESTA VEZ

PASSO A - Verifique a caneta

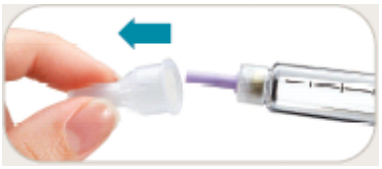
- Lave as mãos antes da utilização.
- Verifique o rótulo da caneta para se certificar de que está a utilizar a caneta de 10 microgramas.
- Retire a tampa azul da caneta.

Verifique o BYETTA no cartucho. O líquido deve estar límpido, incolor e não ter partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.
Nota: Uma pequena bolha de ar no cartucho é normal.

PASSO B - Coloque a agulha



- Remova a lingueta de papel do invólucro exterior da agulha.
- **Pressione** o invólucro exterior da agulha contendo a agulha **diretamente** na caneta, depois **enrosque** a agulha até estar fixa.



- Retire o invólucro exterior da agulha. Não o deite fora. O invólucro exterior da agulha será utilizado para retirar a agulha da caneta após a injeção.

- Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora. Pode aparecer uma pequena gota de líquido. Isto é normal.

PASSO C - Marque a dose

- Certifique-se de que → está na janela de dose. Se não estiver, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar e → aparecer na janela da dose.

- **Puxe o manípulo da dose para fora até parar** e ↑ aparecer na janela da dose.

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar em 10.** Assegure-se de que o 10 com a linha por baixo está no centro da janela da dose.

Nota: Se não conseguir rodar o manipulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até 10, veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 9, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO D - Prepare a caneta

- Aponte a agulha da caneta para cima e para longe de si.

5 seconds = 5 segundos

PRESSIONE E MANTENHA

- **Use o polegar para pressionar com firmeza o botão de injeção até parar,** depois mantenha pressionado o botão de injeção enquanto **conta lentamente até 5.**
- **Se não vir um esguicho ou várias gotas sair da ponta da agulha, repita os Passos C e D.**

- A preparação da caneta está completa quando está no centro da janela da dose E já tenha visto um esguicho ou várias gotas sair da ponta da agulha.

Nota: Se não vir líquido após 4 vezes, veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 3, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO E – FINALIZAÇÃO DA PREPARAÇÃO DE UMA NOVA CANETA

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar** e aparecer na janela da dose.
- A Preparação de uma Nova Caneta está agora terminada. Não repita a Secção 2 para uso diário, se o fizer, ficará sem BYETTA antes dos 30 dias de utilização.
- Está agora preparado para a sua primeira dose de BYETTA.
- **Vá para a Secção 3, Passo 3, para instruções sobre como injetar a sua primeira dose diária.**

Nota: Se não conseguir rodar o manípulo da dose, veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 9, Secção 4 deste manual do utilizador.

Secção 3. UTILIZAÇÃO DIÁRIA

Agora que já completou a Preparação de uma Nova Caneta, siga a Secção 3 para **todas** as suas injeções.

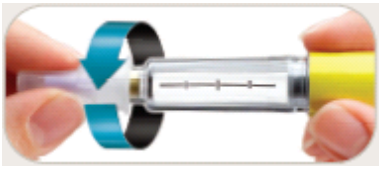
PASSO 1 - Verifique a caneta

- Lave as mãos antes da utilização.
- Verifique o rótulo da caneta para se certificar de que está a utilizar a caneta de 10 microgramas.
- Retire a tampa azul da caneta.

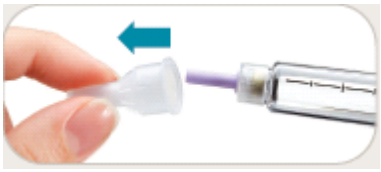
- Verifique o BYETTA no cartucho.
- O líquido deve estar límpido, não ter cor e não ter partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.

Nota: Uma pequena bolha de ar não será prejudicial ou afetará a sua dose.

PASSO 2 - Coloque a agulha



- Remova a lingueta de papel do invólucro exterior da agulha.
- **Pressione** o invólucro exterior da agulha contendo a agulha **diretamente** na caneta, depois **enrosque** a agulha até estar fixa.



- Retire o invólucro exterior da agulha. **Não o** deite fora. O invólucro exterior da agulha será utilizado para retirar a agulha da caneta após a injeção.

- Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora. Pode aparecer uma pequena gota de líquido. Isto é normal.

PASSO 3 - Marque a dose

- Certifique-se de que está na janela da dose. Se não estiver, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e aparecer na janela da dose.

- **Puxe o manípulo da dose para fora até parar** e aparecer na janela da dose.

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar** em . Assegure-se de que o 10 com a linha por baixo está no centro da janela da dose.

Nota: Se não conseguir rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até ao , veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 9, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO 4 - Injete a Dose

- Segure a caneta com firmeza.Evite apertar demasiado a pele antes de injectar. Insira a agulha na pele usando a técnica de injeção **higiénica** recomendada pelo seu profissional de saúde.

5 seconds = 5 segundos

PRESSIONE E MANTENHA

- **Use o polegar para pressionar firmemente o botão de injeção até parar**, depois mantenha premido o botão de injeção enquanto **conta lentamente até 5** para receber a dose completa.
- Mantenha a pressão no botão injector enquanto retira a agulha da pele. Veja: **Perguntas Mais Frequentes – ponto 4**

- A injeção está concluída quando aparecer no centro da janela da dose.
- A caneta está pronta a ser redefinida.

Nota: Se vir várias gotas de BYETTA sair da agulha após a injeção, o botão de injeção não foi pressionado até ao fim. Veja **Perguntas Mais Frequentes**, número 5, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO 5 - Redefina a Caneta

- **Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até parar** e aparecer na janela da dose.

Nota: Se não conseguir rodar o manípulo da dose, ou se a caneta verter, a sua dose não foi administrada na totalidade. Veja **Perguntas Mais Frequentes**, números 5 e 9, na Secção 4 deste manual do utilizador.

PASSO 6 - Remova e descarte a agulha

- **Retire a agulha após cada injeção.**
- Cuidadosamente coloque o invólucro exterior da agulha de volta sobre a agulha.

- Desenrosque a agulha.
- Volte a colocar a tampa azul da caneta antes de a guardar.

- Deite fora as agulhas num recipiente resistente a perfurações ou como recomendado pelo seu profissional de saúde.

PASSO 7 - Conserve a Caneta para a Próxima Dose

- Conserve a sua caneta BYETTA corretamente. (Veja **Conservar a Sua Caneta** BYETTA na Secção 1 deste manual do utilizador para mais informações.)
- Quando for a altura para a sua próxima dose diária, vá à **Secção 3, Passo 1**, e repita os passos 1-7.

Secção 4. PERGUNTAS MAIS FREQUENTES

1. Tenho de fazer a Preparação de uma Nova Caneta antes de cada dose?
- Não. A Preparação de uma Nova Caneta é feita apenas **uma vez**, antes de cada caneta nova ser utilizada pela primeira vez.
- A finalidade da preparação é para ter a certeza de que a sua caneta BYETTA está pronta para ser utilizada nos próximos 30 dias.
- **Se repetir a Preparação de uma Nova Caneta antes de cada dose diária, não terá BYETTA suficiente para 30 dias.** A pequena quantidade utilizada na Preparação de uma Nova Caneta não vai afetar o fornecimento de 30 dias de BYETTA.

2. Porque é que há bolhas de ar no cartucho?
- Uma pequena bolha de ar é normal. Não será prejudicial nem afetará a sua dose.
- Se a caneta for guardada com uma agulha colocada, podem formar-se bolhas de ar no cartucho. **Não guarde** a caneta com a agulha colocada.

3. Que devo fazer se não sair BYETTA da ponta da agulha após 4 tentativas, durante a Preparação de uma Nova Caneta?
- Retire a agulha, colocando cuidadosamente o invólucro exterior da agulha de volta sobre a agulha. Desenrosque e descarte a agulha convenientemente,
- Coloque uma nova agulha e repita a **Preparação de uma Nova Caneta, Passos B** – E, na Secção 2 deste manual do utilizador. Quando vir várias gotas ou um esguicho de líquido sair da ponta da agulha, a preparação está completa.

4. Porque é que vejo partículas no cartucho após acabar a minha injecção?
Após terminar a injecção, podem aparecer partículas ou descoloração no cartucho. Isto pode acontecer se apertar a pele com demasiada força ou se deixar de fazer pressão no botão injector antes de retirar a agulha da pele.

5. Porque é que vejo verter BYETTA da agulha depois de terminar a injeção?
É normal ficar uma gota na ponta da agulha após completar a injeção. Se vir mais do que uma gota:
- Pode não ter recebido uma dose completa. **Não injete** outra dose. **Consulte o seu profissional de saúde sobre como proceder numa dose parcial.**
- Para evitar este acontecimento, na sua próxima dose **pressione firmemente** e mantenha o botão de injeção e **conte lentamente até 5** (veja **Secção 3, Passo 4: Injetar a Dose**).

6. Qual é o significado das setas?

As setas significam que está preparado para o próximo passo. Estas setas indicam a direção em que deve puxar ou rodar o manípulo da dose no próximo passo. Este símbolo significa que o manípulo da dose está a ser pressionado e que a caneta está pronta para ser redefinida.

7. Como posso saber quando a injeção está concluída?
A injeção está completa quando:
- Tiver pressionado firmemente o botão de injeção até ao fim, **até este parar**.

e

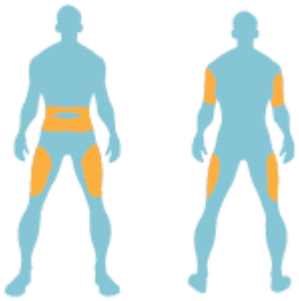
- **Tiver contado lentamente até 5** enquanto mantém premido o botão de injeção e a agulha estiver ainda na sua pele.

e

- A estiver no centro da janela da dose.

8. Onde devo injetar BYETTA?
BYETTA deve ser injetado no seu abdómen, coxa ou zona superior do braço, utilizando a técnica de injeção recomendada pelo seu profissional de saúde.

Frente Costas



9. E se não conseguir puxar, rodar ou pressionar o manípulo da dose?
Verifique o símbolo na janela da dose. Siga os passos a seguir ao símbolo correspondente.

Se estiver na janela da dose:

- Puxe o manípulo da dose para fora até aparecer.

Se estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar:

- O cartucho na sua caneta BYETTA pode não ter líquido suficiente para administrar uma dose completa. Uma pequena quantidade de BYETTA ficará sempre no cartucho. Se o cartucho contiver uma pequena quantidade ou parecer vazio, obtenha uma nova caneta BYETTA.

Se e parte do estiverem na janela da dose e o manípulo da dose não for para dentro quando pressionado:

- O manípulo da dose não foi completamente rodado. Continue a rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até aparecer no centro da janela da dose.

Se parte do e parte do estiverem na janela da dose e o manípulo da dose não for para dentro quando pressionado:

- A agulha poderá estar obstruída, dobrada, ou incorretamente colocada.
- Coloque uma nova agulha. Certifique-se que a agulha está colocada corretamente e totalmente enroscada.
- Pressione firmemente o botão de injeção até ao fim. BYETTA deverá sair da ponta da agulha.

Se estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar:

- O botão de injeção não foi pressionado até ao fim e a dose completa não foi administrada. **Consulte o seu profissional de saúde sobre como proceder numa dose parcial.**
- Siga estes passos para redefinir a sua caneta para a próxima injeção:
- - Pressione firmemente o botão de injeção até ao fim, **até parar**. Continue a pressionar o botão de injeção e **conte lentamente até 5**. Depois rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até aparecer na janela da dose.

- - Se não conseguir rodar o manípulo da dose, a agulha poderá estar obstruída. Substitua a agulha e repita o passo acima.
- Na sua próxima dose, certifique-se que **pressiona firmemente** e mantém para dentro o botão de injeção e **conte lentamente até 5** antes de retirar a agulha da sua pele.

Por favor, veja o folheto informativo incluído na embalagem. Para mais informações contacte o seu profissional de saúde.

O Manual do Utilizador da caneta foi aprovado pela última vez em: